NUMÉRO SPÉCIAL



n° 469
novembre
2016

Le nouveau monde des microbes

Microbiote et santé

Soigner avec des virus

Origines de la vie

Virus géants

Tara et le plancton

Zika Ebola SRAS ...

Résistance aux antibiotiques

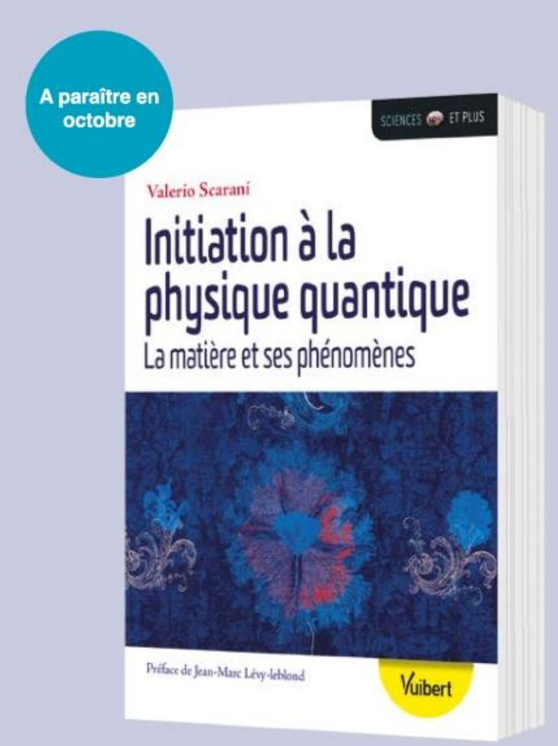
Édition française de Scientific American

BEL : 7,7 €, CAN : 11,7 $ CAD, DOM/S : 7,8 €, Réunion/A : 9,9 €, ESP: 7,7 €, GR : 7,7 €, ITA : 7,7 €, LUX : 7,7 €, MAR : 64 MAD, TOM : 1 000 XPF, PORT. CONT. : 7,7 €, CH : 12.8 CHF, TUN/S : 9.2 TND

M 02687 - 469S - F: 6,95 € - RD

EXPLOREZ LES SCIENCES

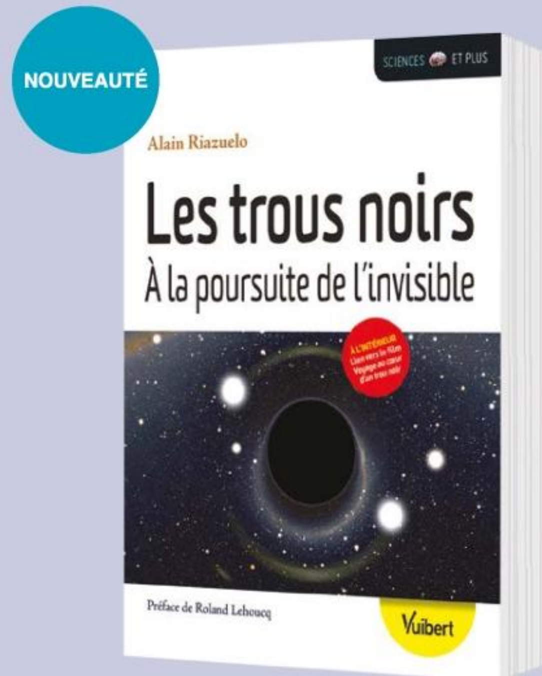
Physique, astrophysique, volcanologie, biologie ou chimie ...
Chez De Boeck Supérieur, il y a tous les livres qui vous permettent d'approfondir vos connaissances.



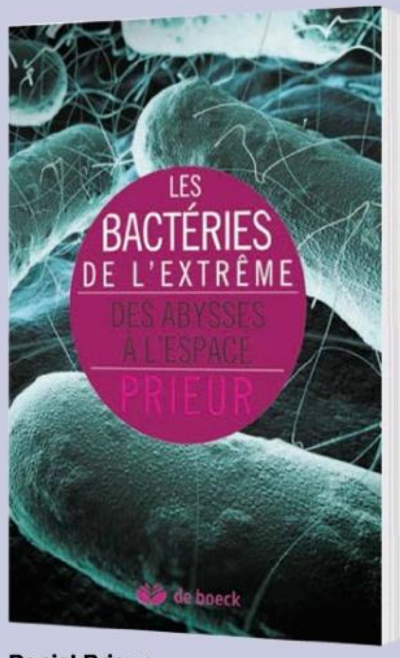
Valério Scarani
Éd. 2016 • 192 pages • 15 x 21 cm • 14.90 €
9782311403060



Henri Gaudru
Éd. 2016 • 192 pages • 17 x 24 cm • 25 €
9782311403121



Alain Riazuelo
Éd. 2016 • 208 pages • 15 x 21 cm • 17.90 €
9782311403145



Daniel Prieur
Éd. 2014 • 190 pages • 17 x 24 cm • 23 €
9782804188245

En librairie et sur www.deboecksuperieur.com







www.pourlascience.fr

8 rue Férou - 75278 Paris Cedex 06
01 55 42 84 00

Groupe POUR LA SCIENCE
Directrice des rédactions : Cécile Lestienne

Pour la Science
Rédacteur en chef : Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe : Marie-Neige Cordonnier
Rédacteurs : François Savatier, Philippe Ribeau-Gésippe, Guillaume Jacquemont, Sean Bailly
Dossier Pour la Science
Rédacteur en chef adjoint : Loïc Mangin
Développement numérique : Philippe Ribeau-Gésippe, assisté d'Alice Maestracci
Directrice artistique : Céline Lapert
Maquette : Pauline Bilbault, Raphaël Queruel, Ingrid Leroy, assistés de Cassandra Vion
Correction et assistance administrative : Anne-Rozenn Jouble
Marketing & diffusion : Laurence Hay et Ophélie Maillet
Direction financière et direction du personnel : Marc Laumet
Fabrication : Marianne Sigogne et Olivier Lacam
Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé
Anciens directeurs de la rédaction : Françoise Pétry et Philippe Boulanger
Conseiller scientifique : Hervé This
Ont également participé à ce numéro :
Maud Bruguière, Michel Campillo, Florent Michel et Éric Ragoucy

PRESSE ET COMMUNICATION
Susan Mackie
susan.mackie@pourlascience.fr - 01 55 42 85 05

PUBLICITÉ France
Directeur de la publicité : Jean-François Guillotin
(jf.guillotin@pourlascience.fr)
Tél. : 01 55 42 84 28 • Fax : 01 43 25 18 29

ABONNEMENTS
Abonnement en ligne : http://boutique.pourlascience.fr
Courriel : pourlascience@abopress.fr
Téléphone : 03 67 07 98 17
Adresse postale : Service des abonnements - Pour la Science, 19 rue de l'Industrie, BP 90053, 67402 Illkirch Cedex

Tarifs d'abonnement 1 an - 12 numéros
France métropolitaine : 59 euros - Europe : 71 euros
Reste du monde : 85,25 euros

COMMANDES DE LIVRES OU DE MAGAZINES
http://boutique.pourlascience.fr/

DIFFUSION
Contact kiosques : À Juste Titres ; Benjamin Boutonnet
Tel : 04 88 15 12 41
Information/modification de service/réassort :
www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN Editor in chief : Mariette DiChristina. Executive editor : Fred Guterl. Design director : Michael Mrak. Editors : Ricky Rusting, Philip Yam, Robin Lloyd, Mark Fischetti, Seth Fletcher, Christine Gorman, Michael Moyer, Gary Stix, Kate Wong.
President : Keith McAllister. Executive Vice President : Michael Florek.





Maurice Mashaal
rédacteur en chef

Si petits, si méconnus

Microbe : ce mot n'a pas bonne réputation, au point d'être parfois employé en guise d'insulte. Mais il est temps de le réhabiliter. Bien sûr, comme on l'a appris depuis la fin du XIXe siècle, beaucoup de maladies dont souffrent les humains, les animaux et les plantes sont dues à des microorganismes – virus, bactéries, protozoaires, champignons... Mais il est injuste d'associer systématiquement les microbes aux infections et à la saleté.

On savait déjà que certains microorganismes nous sont utiles, pour faire du vin, du fromage, des vaccins ou des antibiotiques, que la plupart des autres sont inoffensifs et que beaucoup, notamment dans le plancton marin, offrent à travers l'objectif d'un microscope un merveilleux spectacle. Aujourd'hui, il y a bien plus : les découvertes

Un rôle essentiel dans les écosystèmes, une remise en cause de la notion d'organisme...

des biologistes bouleversent notre connaissance des microbes et révèlent que leur rôle est essentiel dans l'histoire et l'évolution du vivant, dans les écosystèmes et dans nos corps.

Depuis quelques années, grâce aux techniques de séquençage à haut débit et aux méthodes bio-informatiques associées, on peut analyser le matériel génétique global contenu dans une goutte d'eau, une poignée de sol ou un prélèvement fait dans le système digestif. Un nouveau monde se révèle ainsi : une diversité microbienne insoupçonnée, dont l'exploration n'est qu'à ses débuts, mais aussi des interactions complexes et inattendues avec les grands organismes, à l'instar des liens étonnants trouvés entre la santé et la composition de la flore intestinale. Et à cela s'ajoute un profond renouvellement des réflexions sur les premières formes de vie, sur leur évolution, sur la notion même d'organisme, mise à mal par le rôle des microbes. La microbiologie de ce début de siècle méritait bien que *Pour la Science* lui consacre un numéro spécial ! ■

sommaire

Retrouvez plus d'actualités sur www.pourlascience.fr

Réflexions & débats

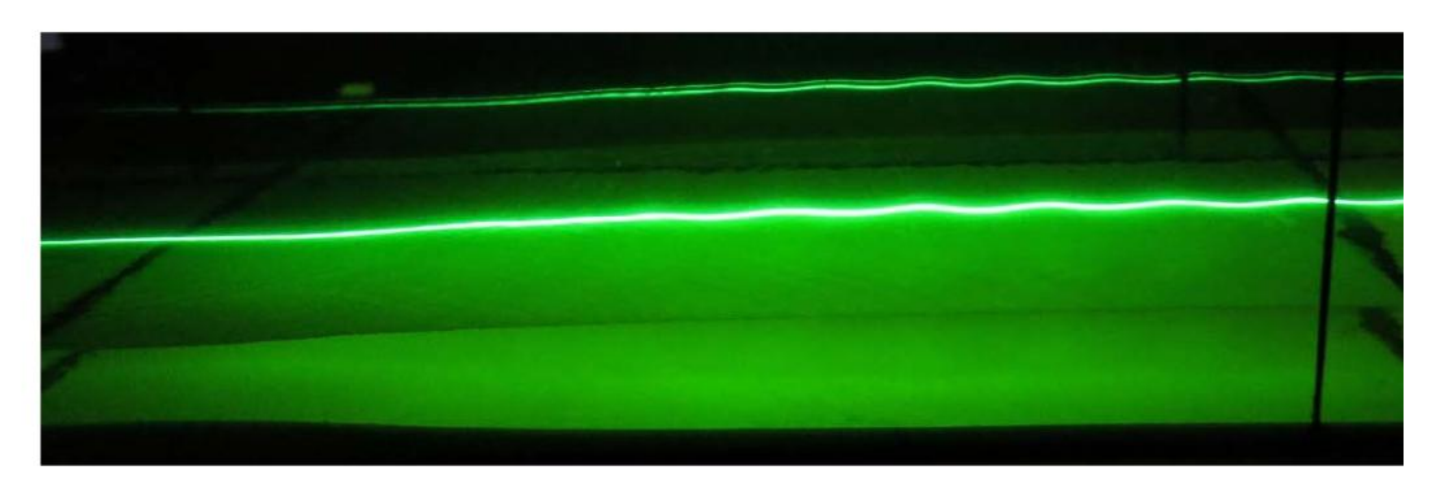




Ce numéro comporte deux encarts d'abonnement *Pour la Science* brochés sur la totalité du tirage.
En couverture : © VectorPlotnikoff / shutterstock.com ; Pour la Science

Rendez-vous





Physique

Le rayonnement des trous noirs simulé en laboratoire

Deux expériences portant sur des systèmes hydrodynamiques ont mis en évidence un phénomène analogue au faible rayonnement censé être émis par les trous noirs, prédit par Stephen Hawking.

Comment étudier en laboratoire des objets aussi extrêmes que les trous noirs? Cela semble impossible. Ces astres sont si compacts qu'ils déforment l'espace-temps autour d'eux au point qu'aucun objet, même la lumière, ne peut s'en échapper. Pourtant des dispositifs analogues reproduisent certaines de leurs caractéristiques dont le «rayonnement de Hawking».

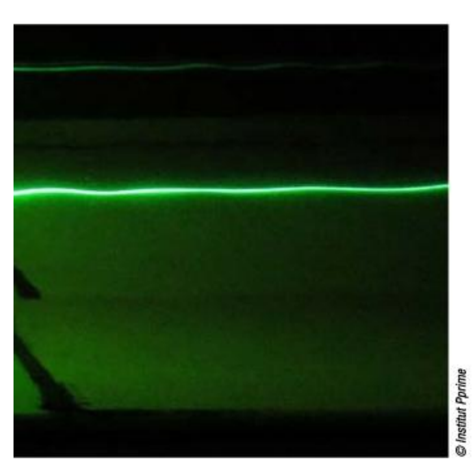
En 1974, Stephen Hawking a montré que les trous noirs émettent un rayonnement lorsque l'on prend en compte des fluctuations d'origine quantique qui existent dans le vide. D'après les calculs, ces fluctuations sont amplifiées au voisinage de l'horizon des événements (la frontière qui délimite la zone de non-retour autour du trou noir). Cette amplification se traduit par l'émission spontanée de paires de photons. Pour chaque paire, l'un des photons tombe dans le trou noir tandis que l'autre s'en échappe. Du point de vue d'un observateur à bonne distance du trou noir, ce dernier émet donc un rayonnement, le rayonnement de Hawking. Mais il est beaucoup trop faible pour envisager une détection, un trou noir de la masse du Soleil émettrait un rayonnement infime, à une température d'environ 60 nanokelvins.

En 1981, William Unruh, de l'université de Colombie-Britannique, au Canada, a montré qu'il existe une correspondance entre la propagation des ondes lumineuses au voisinage d'un trou noir et celles des ondes sonores dans un fluide dont la vitesse d'écoulement franchit celle du son. Des systèmes hydrodynamiques, nommés trous noirs acoustiques, reproduisent, par analogie, certaines des propriétés de leurs homologues stellaires. Plusieurs approches ont été explorées pour créer des écoulements analogues aux trous noirs dans des systèmes hydrodynamiques.

Jeff Steinhauer, du Technion, en Israël, et une équipe franco-britannique codirigée par Germain Rousseaux, de l'institut Pprime, à Poitiers, et par Renaud Parentani, du Laboratoire de physique théorique de l'université Paris-Sud, ont utilisé deux dispositifs très différents pour observer l'équivalent du rayonnement de Hawking.

Jeff Steinhauer a refroidi un nuage d'atomes de rubidium à quelques nanokelvins pour obtenir un condensat de Bose-Einstein, un état de la matière possédant un comportement quantique collectif. Un laser a mis le condensat en mouvement de telle sorte qu'une partie de l'écoulement est subsonique et l'autre supersonique. La limite entre les deux régions est l'analogue de l'horizon des événements. En parfaite analogie avec la formation de paires de photons décrite par Hawking, des paires de quasi-particules, nommées phonons, sont émises de part et d'autre de cet horizon sonore. Un phonon est happé dans la région supersonique tandis que l'autre remonte à contre-courant la région subsonique. Jeff Steinhauer a montré que les propriétés des deux phonons sont corrélées, du moins dans une certaine gamme d'énergie, comme on s'y attend dans le cas du rayonnement de Hawking.

L'équipe franco-britannique a utilisé un autre système analogue: un écoulement d'eau turbulent dans un canal de sept mètres de long. Dans ce cas, le courant joue le rôle de l'espace-temps et les fluctuations de la surface de l'eau celui des ondes lumineuses. Un obstacle, placé au fond du canal, accélère le flot pour bloquer les ondes qui remontent le courant. De ce point de vue, ce dispositif est l'analogue d'un trou blanc, l'hypothétique contraire d'un trou noir, c'est-à-dire une région de l'espace où rien ne peut pénétrer. Quel est alors l'analogue du rayonnement de Hawking? Les ondes qui remontent le courant jusqu'à l'obstacle donnent naissance à deux ondes qui repartent vers l'aval. L'une d'entre elles, la principale, transporte l'essentiel de l'énergie de l'onde incidente. L'autre, en revanche, a une amplitude très faible et possède la propriété étonnante de transporter une énergie négative. Les


© Institut Pprime

Le courant d'eau du canal avec un obstacle au fond *(à gauche)* constitue un système analogue à un trou noir. Les chercheurs ont montré que les ondes de surface présentent des caractéristiques analogues aux paires de Hawking.

chercheurs ont montré que ces deux ondes sont corrélées entre elles et constituent l'analogue des paires formées par l'effet Hawking.

Ces deux résultats sont une percée importante dans l'étude des systèmes analogues des trous noirs. Toutefois, précise Renaud Parentani, les prédictions théoriques ne sont pas encore en parfait accord avec les données observationnelles recueillies. Il convient donc de raffiner ces prédictions et de planifier de nouvelles expériences. Germain Rousseaux ajoute qu'une des prochaines étapes serait d'associer l'analogue d'un trou noir et celui d'un trou blanc. En astrophysique, ces deux objets sont reliés par un hypothétique trou de ver. Son analogue hydrodynamique, qui reste à explorer, pourrait jeter un nouvel éclairage sur ces mystérieuses solutions de la relativité générale.

Sean Bailly

J. Steinhauer, Nature Physics, vol. 12, n° 10, pp. 959-965, 2016
L.-P. Euvé et al., PRL, vol. 117, 121301, septembre 2016

Médecine

La pollution de l'air touche le cerveau

Des nanoparticules de magnétite, un oxyde de fer, issues de la pollution atmosphérique, dans les tissus cérébraux d'habitants de grandes villes : c'est ce qu'ont découvert Barbara Maher, de l'université de Lancaster, en Angleterre, et ses collègues. Ces nanoparticules influent-elles sur la survenue ou l'aggravation de maladies neurodégénératives ? Pour Anna Bencsik, directrice de recherche à l'Anses, les travaux sur le sujet restent encore balbutiants.

Comment Barbara Maher et ses collègues ont-ils découvert l'origine de ces nanoparticules ?

Anna Bencsik : Les chercheurs ont analysé des échantillons de cerveaux de 37 personnes décédées, de tout âge, et résidant toutes dans des villes polluées : Mexico et Manchester. Ils ont montré que la forme, la taille et la composition des nanoparticules de magnétite ne correspondent pas à une origine endogène, c'est-à-dire issue de l'activité métabolique des cellules, mais à une source exogène. Ces nanoparticules sont produites lors d'activités humaines (combustion, trafic automobile, etc.).

En quoi cela est-il nouveau ?

A. B. : Cette étude apporte la preuve que des nanoparticules métalliques issues de l'air pollué arrivent jusqu'à notre cerveau, franchissant la barrière spécifique à cet organe, la barrière hématoencéphalique, pourtant considérée comme efficace vis-à-vis d'agents xénobiotiques. On peut cependant regretter que seule la région du cortex frontal ait été analysée ce qui ne nous renseigne guère sur les voies d'accès des nanoparticules. De plus, aucun cerveau de personnes vivant dans des zones moins polluées n'a été étudié.

Les auteurs évoquent un lien entre nanoparticules de magnétite et des maladies neurodégénératives. Que sait-on sur le sujet ?

A. B. : Cette étude porte sur la description fine de ces nanoparticules pour définir leur origine et pas sur leur impact sur la santé. De plus, elles ont été retrouvées dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer mais aussi chez des individus sans maladies neurologiques.


Anna Bencsik, directrice de recherche à l'Anses

Signalons que nous sommes depuis longtemps entourés de nanoparticules naturelles ou produites par les activités humaines. Et il est reconnu qu'elles sont potentiellement néfastes sous la forme d'aérosols, indépendamment de leur origine. En cas d'inhalation, et du fait de leur très petite taille, elles atteignent les alvéoles pulmonaires où elles provoquent des maladies respiratoires et cardiovasculaires. En revanche, la possibilité d'une atteinte cérébrale n'a été considérée que très récemment, même si on suspectait que leur taille leur permet de pénétrer jusqu'au cerveau en franchissant la barrière hématoencéphalique.

Peut-on relier la présence de cette pollution nanoparticulaire à un risque accru de troubles neurodégénératifs ?

A. B. : Quelques rares études ont tenté d'étudier l'influence d'une pollution atmosphérique sur les troubles cérébraux mais la plupart présente un niveau élevé d'incertitude qui ne permet pas de conclure. En revanche, une étude récente menée aux États-Unis suggère un lien possible entre la concentration en nanoparticules dans l'air et le nombre d'admissions en hôpital pour démence. La pollution particulaire accélérerait l'aggravation des maladies neurodégénératives préexistantes, sans doute en participant à l'inflammation des tissus cérébraux.
Malgré tout, le sujet reste peu exploré : l'article de Barbara Maher devrait participer à un éveil des consciences sur l'urgence à soutenir la recherche sur trois axes : l'épidémiologie des maladies neurodégénératives en lien avec la pollution nanoparticulaire, la mesure des effets chez l'homme et le développement de modèles expérimentaux d'exposition à la pollution plus réalistes.

Martin Tiano

B. A. Maher et al., PNAS, 2016

Nouveau chef à Saint-Dizier

Et de quatre ! Au cours des années 2000, trois tombes de membres de l'élite mérovingienne datant du VIe siècle ont été découvertes dans une nécropole familiale à Saint-Dizier, en Haute-Marne. Les archéologues de l'Inrap viennent d'annoncer en avoir retrouvé une quatrième, un peu éloignée de celles des deux chefs guerriers et de la jeune femme déjà mis au jour. Ce dernier caveau abrite également un chef mérovingien mais, quelque temps après l'inhumation, son corps a été poussé sans ménagement sur le côté pour faire de la place à un haut personnage chrétien avant qu'une chapelle commémorative ne soit édifiée au-dessus de la sépulture. Le défunt chrétien descend-il du chef mérovingien ? Cette tombe réemployée est-elle le témoignage de la conversion d'une famille franque au catholicisme, entraînée par le baptême de Clovis ? Difficile à dire pour l'instant. Mais le tombeau de la jeune femme contenait une magnifique croix byzantine...

Géophysique

Un séisme lent aurait déclenché un tremblement de terre violent

Les tremblements de terre ne sont pas tous des secousses brèves et violentes, capables de détruire une ville ou de provoquer un raz-de-marée. Il existe des séismes beaucoup plus discrets qui libèrent pourtant tout autant d'énergie mais plus progressivement. Ces séismes « lents » se manifestent pendant quelques jours, voire plusieurs mois. Ils ont été découverts il y a seulement une vingtaine d'années parce que leurs conséquences sont peu visibles.

De nombreuses questions se posent encore sur ces séismes, en particulier déclenchent-ils parfois des tremblements de terre brefs et violents ? Cette hypothèse a été avancée pour le séisme de Tohoku, au Japon, en 2011. Mais ce scénario reste discuté parmi les spécialistes. Mathilde Radiguet et ses collègues de l'université de Grenoble-Alpes, en collaboration avec des chercheurs de l'université de Mexico, apportent un nouvel indice en faveur de ce lien entre certains séismes lents et les séismes violents.

Les chercheurs ont travaillé sur des zones de subduction, où les plaques tectoniques subissent des déformations mécaniques et accumulent de l'énergie. Lorsque celle-ci est libérée subitement, elle produit un séisme brutal. Mais parfois cette énergie est dissipée progressivement par des séismes lents : les plaques glissent l'une contre l'autre et émettent des vibrations de faible amplitude.

Grâce à un réseau de 39 stations GPS, Mathilde Radiguet et ses collègues ont montré que des séismes lents étaient à l'œuvre dans la région de Guerrero, au Mexique, où se rencontrent la plaque continentale américaine et la plaque océanique des îles Cocos dans l'océan Pacifique. Ces séismes lents expliqueraient pourquoi il n'y a pas eu de secousse violente entre 1912 et 2014 dans cette zone.

Or un séisme lent était en cours depuis deux mois quand le tremblement de terre de magnitude 7,3 s'est déclenché à Papanoa, au nord-ouest de la région le 18 avril 2014. Le premier a-t-il déclenché le second ? Les chercheurs suggèrent que le séisme lent a pu fragiliser la zone de l'hypocentre du séisme ou y accumuler de l'énergie mécanique.


© Mathilde Cotte/CNRS

Station GPS placée au cœur de la lacune sismique de Guerrero.

S. B.

M. Radiguet et al., Nature Geoscience, en ligne, 3 octobre 2016

Biologie animale

Comment les fourmis retrouvent leur chemin


© Matthias Wittlinger

Une fourmi du genre Cataglyphis dont les yeux ont été bandés.

Le sens de l'orientation des fourmis du désert du genre Cataglyphis n'est plus à démontrer. Dans un environnement visuellement peu varié, elles s'éloignent jusqu'à 200 mètres de leur fourmilière et retrouvent toujours leur chemin. Pour cela, elles estiment la distance parcourue en comptant le nombre de pas, ainsi que la direction du nid grâce à la polarisation de la lumière ; un système de navigation appelé intégration du trajet. Mais Matthias Wittlinger et Sarah Pfeffern de l'Institut de neurobiologie de l'université d'Ulm, en Allemagne, ont montré que les fourmis du désert peuvent aussi compter sur un autre système de navigation indépendant du premier.

Les fourmis du genre Cataglyphis ont un comportement particulier : lorsqu'elles se déplacent d'un nid à un autre, les ouvrières sont portées par des récolteuses. Durant le trajet, la fourmi portée ne peut pas compter ses pas. Et pourtant, lorsque la paire est séparée, la fourmi transportée retrouve son point de départ. Par quel mécanisme ?

Pour le savoir, M. Wittlinger et S. Pfeffer ont bandé les yeux de la fourmi portée puis ont séparé la paire porteuse-portée après 10 mètres parcourus dans un tunnel. La fourmi aveugle ne parvient plus à retourner jusqu'à la fourmilière, ce qui prouve qu'elle se sert d'éléments visuels pour se repérer.

Les chercheurs ont ensuite bandé les yeux de la fourmi portée juste avant la séparation. Alors qu'elle avait pu observer l'environnement à l'aller, elle doit s'en remettre à son système d'intégration du trajet pour rentrer au nid. Hélas : elle est complètement perdue. Les deux systèmes de navigation sont donc indépendants.

Alice Maestracci

S. Pfeffer et al., Science, vol. 353, n° 6304, pp. 1155-1157, 2016



Médecine

L'autophagie, ou comment s'autodigérer pour survivre

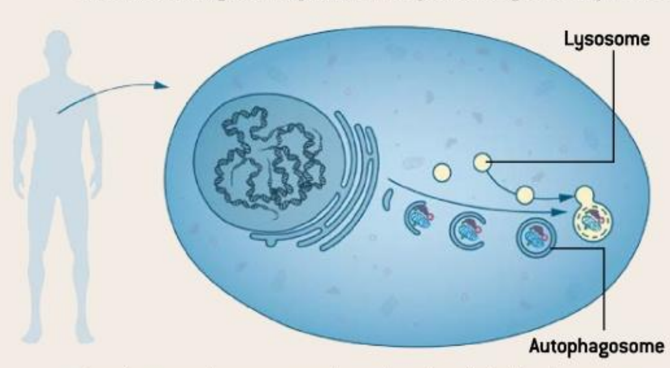
Le prix Nobel de médecine 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi pour ses travaux sur l'autophagie, le mécanisme par lequel une cellule s'autodigère, voire s'autodétruit, pour protéger l'organisme.

Certes, il faut manger pour survivre. « S'automanger » pour survivre est une autre histoire. Ce processus, nommé autophagie, permet à une cellule de consommer et de recycler ses propres composants quand les conditions extérieures sont néfastes, voire de se détruire quand elle est malade. Le prix Nobel 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi, de l'Institut de technologie à Tokyo, qui a étudié les mécanismes de l'autophagie.

Quand une cellule eucaryote – avec un noyau, comme celles des animaux, des plantes ou les levures – vient à manquer de nutriments, elle s'adapte en dégradant des éléments intracellulaires afin d'assurer ses fonctions vitales. Et quand elle est infectée ou cancéreuse, elle peut de même éliminer ses constituants défectueux ou toxiques, voire s'autodétruire, afin de protéger l'organisme entier. Pour ce faire, elle s'autodigère par autophagie. Ce mécanisme est impliqué dans plusieurs pathologies : cancers, maladies neurologiques et infectieuses.

Parmi les éléments essentiels de l'autophagie : les lysosomes, des compartiments cellulaires spécialisés dont la découverte avait valu au Belge Christian de Duve le prix Nobel de médecine en 1974. Dans ces vésicules acides, des enzymes digestives découpent et détruisent toutes sortes de molécules : protéines, lipides, sucres, constituants du matériel génétique…

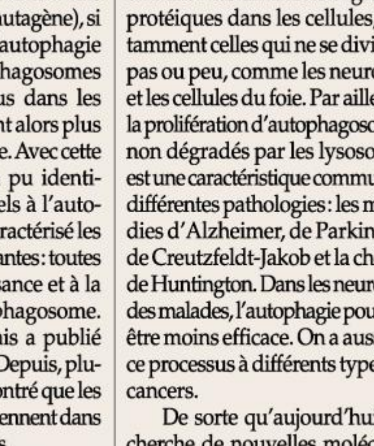
Or dans les années 1960, d'autres scientifiques observent dans les cellules la présence de vésicules dont le contenu est dégradé suite à leur fusion avec le lysosome. Ce sont les transporteurs des éléments cellulaires à détruire, ou autophagosomes. L'autophagie se déroule ainsi en deux étapes : quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire ou toxiques, puis fusionne avec le lysosome qui les digère. Les molécules obtenues sont ensuite libérées dans la cellule pour être éventuellement réutilisées. La cellule s'autoentretient et se régénère de cette façon, notamment si elle manque momentanément d'énergie ou de nutriments.



Quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire, puis fusionne avec le lysosome qui les digère.

En ouvrant son laboratoire en 1988, Yoshinori Ohsumi s'est surtout intéressé à la dégradation des protéines dans les vacuoles de levures, qui correspondent aux lysosomes des cellules humaines. La levure est un des modèles expérimentaux les plus utilisés pour identifier les gènes impliqués dans le fonctionnement des cellules eucaryotes. Mais à l'époque, on ignorait si l'autophagie existait chez la levure, cette cellule étant si petite qu'il était impossible de distinguer ses constituants au microscope.

Ohsumi a alors raisonné « à l'envers » : il a décidé de stopper le processus d'élimination des autophagosomes par les lysosomes. Pour ce faire, il a créé des levures mutantes dont les vacuoles sont dépourvues d'enzymes digestives, et il les a privées de nourriture afin qu'elles déclenchent l'autophagie pour recycler leurs composants et survivre. Ainsi, en quelques heures, dans les levures affamées, il a observé des dizaines d'autophagosomes s'accumulant dans les lysosomes devenus de plus en plus gros. Ohsumi venait de prouver l'existence de l'autophagie dans les levures, et surtout, il pouvait maintenant étudier les gènes impliqués dans ce mécanisme.

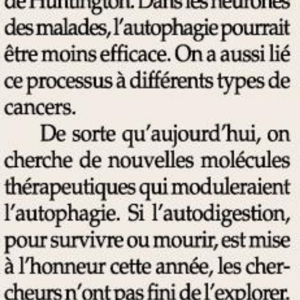


Quand des mutations sont introduites aléatoirement dans les gènes de la levure (à l'aide d'une substance nommée mutagène), si l'un des gènes de l'autophagie est affecté, les autophagosomes ne s'accumulent plus dans les lysosomes, qui ne sont alors plus visibles au microscope. Avec cette méthode, Ohsumi a pu identifier 15 gènes essentiels à l'autophagie. Il a ensuite caractérisé les protéines correspondantes : toutes participent à la naissance et à la croissance de l'autophagosome. Le chercheur japonais a publié ces résultats en 1992. Depuis, plusieurs équipes ont montré que les mêmes acteurs interviennent dans les cellules humaines.

Quel est l'intérêt d'un tel mécanisme de recyclage ? On sait désormais que l'autophagie participe à de nombreuses fonctions cellulaires. En cas de stress ou de privation de nourriture, elle permet à la cellule de récupérer rapidement du carburant en attendant de meilleures conditions. En cas d'infection par une bactérie ou un virus, l'autophagosome peut « attraper » l'agent étranger, alors détruit dans les lysosomes. De même, lorsqu'un élément de la cellule devient délétère, toxique, ou arrive en fin de vie, l'autophagie permet de faire le ménage. Elle jouerait ainsi un rôle dans le vieillissement cellulaire, et deviendrait moins efficace avec l'âge.

Pistes de traitement

Ce processus contribue également au développement embryonnaire. On a montré qu'il est essentiel à la survie des souriceaux juste après leur naissance. En effet, les bébés ne reçoivent plus de nutriments de leur mère dès que le placenta se détache, de sorte que l'autophagie est nécessaire à la survie dans différents organes, comme le cœur ou le poumon. De plus, l'absence d'autophagie entraîne l'accumulation d'agrégats protéiques dans les cellules, notamment celles qui ne se divisent pas ou peu, comme les neurones et les cellules du foie. Par ailleurs, la prolifération d'autophagosomes non dégradés par les lysosomes est une caractéristique commune à différentes pathologies : les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Creutzfeldt-Jakob et la chorée de Huntington. Dans les neurones des malades, l'autophagie pourrait être moins efficace. On a aussi lié ce processus à différents types de cancers.



De sorte qu'aujourd'hui, on cherche de nouvelles molécules thérapeutiques qui moduleraient l'autophagie. Si l'autodigestion, pour survivre ou mourir, est mise à l'honneur cette année, les chercheurs n'ont pas fini de l'explorer.

Bénédicte Salthun-Lassalle

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html

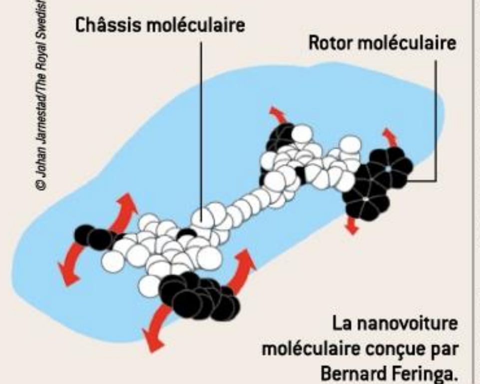


Chimie

Les machines moléculaires à l'honneur

L'Académie royale des sciences de Suède a récompensé trois chercheurs, dont le Français Jean-Pierre Sauvage, pour leurs travaux sur la conception de machines moléculaires.

Un petit ascenseur, des muscles artificiels et des moteurs minuscules. Le prix Nobel de chimie 2016 a récompensé Jean-Pierre Sauvage, de l'université de Strasbourg, Sir J. Fraser Stoddart, de l'université du Nord-Ouest à Evanston, aux États-Unis, et Bernard L. Feringa, de l'université de Groningen, aux Pays-Bas, pour leurs avancées dans la conception de machines moléculaires, des molécules dont les mouvements sont contrôlables.



La nanovoiture moléculaire conçue par Bernard Feringa.

La première pierre a été posée par Jean-Pierre Sauvage en 1983, qui a réussi à imbriquer deux molécules en forme d'anneau pour former le premier maillon d'une chaîne. Il ne s'agit pas ici d'une liaison classique, où les atomes partagent des électrons, mais d'une liaison purement mécanique. Les chaînes ainsi formées, ou caténanes, ont ouvert la voie aux machines moléculaires : une machine doit en effet être constituée de parties mobiles les unes par rapport aux autres.

La deuxième étape a été franchie par Fraser Stoddart en 1991 avec le développement d'une structure appelée rotaxane : un anneau moléculaire enfilé sur un axe moléculaire et capable de se déplacer le long de celui-ci de façon contrôlée. En utilisant les rotaxanes, F. Stoddart a mis au point entre autres un nanoascenseur, un « nanomuscle » et une nanopuce informatique.

Enfin, en 1999, Bernard Feringa a développé le premier moteur moléculaire. Il est constitué de deux molécules plates (les pales), jointes par une double liaison. Un groupe méthyl attaché à chaque pale agit comme un « cliquet » qui force la pale à tourner dans un seul sens quand on apporte de l'énergie au système.

Ce moteur moléculaire peut atteindre une vitesse de 12 millions de tours par seconde et, utilisé en nombre, déplacer un objet 10 000 fois plus grand. Il est d'ailleurs à la base d'une « nanovoiture » qui avance toute seule.

Plus largement, les trois nouveaux lauréats du prix Nobel ont fait progresser la chimie de l'étude des systèmes moléculaires à l'équilibre vers ceux dont les mouvements peuvent être contrôlés en jouant sur l'énergie.

La révolution informatique a montré l'impact de la miniaturisation des technologies, et nous sommes seulement aux balbutiements de la miniaturisation des machines. À quoi serviront bientôt les machines moléculaires ? Nouveaux matériaux, capteurs, stockage d'énergie… autant d'applications qui restent à inventer…

Philippe Ribeau-Gésippe

www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/

Physique

Trois spécialistes de la matière exotique récompensés

David Thouless, Duncan Haldane et Michael Kosterlitz sont honorés pour « leurs découvertes théoriques dans le domaine des transitions de phase topologique et des phases topologiques de la matière. »

Ces physiciens théoriciens britanniques ont utilisé les outils de la topologie, une branche des mathématiques, pour étudier des états exotiques de la matière qui apparaissent, par exemple, à basse température.

Un des résultats les plus connus de David Thouless, de l'université de Washington, et Michael Kosterlitz, de l'université Brown, est la transition de phase qui porte leurs noms, la transition KT. Une transition de phase correspond à un changement brutal des propriétés de la matière lorsqu'un paramètre extérieur varie, par exemple la température. Les trois phases que tout le monde connaît sont les phases solide, liquide et gazeuse.

Jusqu'en 1973, les physiciens pensaient qu'il n'existait pas de transition de phase à basse température dans un matériau ultramince (considéré en deux dimensions), du fait de l'agitation thermique même près du zéro absolu. David Thouless et Michael Kosterlitz ont montré qu'il existait pourtant bien une transition de phase dans ce contexte. Celle-ci, d'une nouvelle nature, est qualifiée de transition de phase topologique. Les propriétés du matériau sont calculées dans le cadre d'un modèle statistique en réseau, où à chaque nœud est associé un vecteur. Dans certaines régions, les vecteurs forment une sorte de tourbillon, nommé vortex. À très basse température, les vortex s'associent par paires. La transition de phase intervient à une certaine température, dite critique, quand les paires se séparent.

Les travaux de Duncan Haldane, de l'université Princeton, sur des matériaux à une dimension ont, par exemple, des applications pour les nanotubes de carbone. En effet, les méthodes développées par ces trois chercheurs sont devenues incontournables dans l'étude de la matière condensée et de ses applications. De ce champ de recherche pourraient naître les composants électroniques de demain.

S. B.

www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2016/

Biologie végétale

La fleur qui imite les abeilles

Entre 4 et 6% des plantes sont pollinisées par la ruse. Les insectes volants sont attirés par des signaux trompeurs suggérant la présence de nectar, d'un partenaire sexuel, etc. Stefan Dötterl, de l'université de Salzbourg, en Autriche, et ses collègues ont découvert un nouveau stratagème. Les chercheurs étaient étonnés de voir que les plantes *Ceropegia sandersonii* étaient pollinisées par les mouches *Desmometopa*, des parasites connus pour se nourrir des restes d'abeilles attaquées par des prédateurs comme les araignées. Lorsqu'une abeille est attaquée, elle libère du venin qui contient des phéromones volatiles. La mouche serait attirée par ces composés chimiques. Les chercheurs ont alors compris que la plante *C. sandersonii* émet une odeur qui imite celle d'une abeille menacée. La mouche pénètre alors dans la fleur à la recherche de son repas et assure la pollinisation.

S. B.

A. Heiduk, Current Biology, vol. 26, 2016

Astrophysique

Une galaxie noire à 99,9 %

Dans l'amas de galaxies de la Chevelure de Bérénice, à près de 300 millions d'années-lumière de nous, l'équipe de Pieter van Dokkum, de l'université Yale, a découvert une galaxie de type ultradiffuse, nommée Dragonfly 44. Elle est aussi grande que la Voie lactée, de même masse, mais avec cent fois moins d'étoiles. On estime que notre Galaxie contient plus de 90% de matière noire, on se rapprocherait des 99,9% dans le cas de Dragonfly 44.

Les astrophysiciens connaissent déjà des petites galaxies riches en matière noire, mais la formation d'une galaxie ultradiffuse grande comme la Voie lactée reste une énigme. Dragonfly 44 est-elle une galaxie ratée qui n'a pas réussi à accumuler assez de matière ordinaire? Une autre piste est que la galaxie pourrait ne pas être aussi massive que le suggèrent les données. En effet, Dragonfly 44 se trouve au cœur de l'amas de galaxies où elle serait soumise à des effets de déchirement gravitationnel qui biaisent l'interprétation des mesures. Pieter van Dokkum et ses collègues espèrent étudier d'autres galaxies ultradiffuses et en trouver en dehors de l'environnement chaotique d'un amas.

S. B.

P. van Dokkum et al., Astrophysical Journal Letters, vol. 1, L6, 2016

Neurosciences

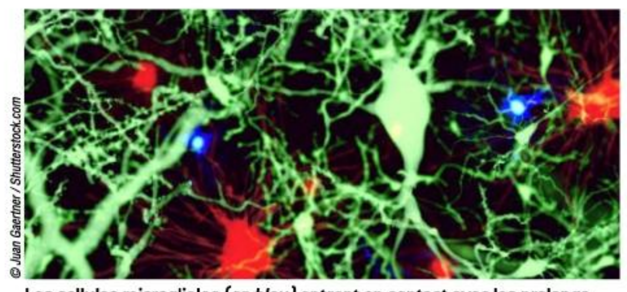
Quand la microglie remodèle le cerveau

Apprendre à parler une deuxième langue ou à jouer d'un instrument… Quel que soit le processus d'apprentissage, le cerveau doit s'adapter, utiliser ses connaissances et en acquérir d'autres. Pour ce faire, il reconfigure ses circuits, c'est-à-dire fabrique des connexions, nommées synapses, entre ses neurones. Un acteur clé de ce remodelage serait la microglie, les cellules immunitaires du cerveau qui assurent notamment sa défense et son nettoyage. Mais comment agit-elle?

Akiko Miyamoto, de l'Institut des sciences physiologiques à Okasaki, au Japon, et ses collègues ont travaillé sur des souriceaux âgés de 8 à 10 jours, période où de nombreux circuits neuronaux se forment. Grâce à l'imagerie biphotonique, qui permet de voir chez l'animal vivant des couches du cortex, et grâce à des tranches *post mortem* de cette région cérébrale, ils ont observé que les cellules microgliales entrent en contact avec les dendrites, les prolongements neuronaux qui poussent comme les tiges d'une plante vers d'autres neurones. Lors de ce contact, une excroissance de la membrane de la dendrite, ou filopode, apparaît, qui va produire la synapse avec le neurone cible. Les chercheurs ont montré que le contact s'accompagne d'une entrée massive de calcium dans le filopode, ce qui favorise sa croissance et permet la formation de la connexion, alors bien active. Et en créant des souriceaux génétiquement modifiés pour ne plus produire de microglie, les chercheurs ont constaté que leur cortex présente beaucoup moins de filopodes et de synapses fonctionnelles. Contrôler la microglie sera peut-être le secret d'une meilleure souplesse – cérébrale – pour les apprentissages…

B. S.-L.

A. Miyamoto et al., Nature Comm., en ligne 25 août 2016



© Juan Gaertner / Shutterstock.com

Les cellules microgliales *(en bleu)* entrent en contact avec les prolongements des neurones *(en vert)* et favorisent ainsi la formation de connexions.

La lune Dioné cache un océan…

La lune de Saturne, Encelade, était déjà connue pour héberger un océan sous sa croûte de glace. Un autre satellite, Dioné, en dissimulerait aussi un à 100 kilomètres de profondeur. Mikael Beuthe, de l'Observatoire royal de Belgique, et ses collègues ont fait cette découverte grâce aux données du récent survol de Dioné par la sonde *Cassini*. Moins connu qu'Encelade et ses geysers au pôle Sud, Dioné paraît plus calme, mais sa surface fracturée suggère un passé tout aussi tumultueux.

…et Proxima b, une planète océan?

Récemment, une exoplanète a été détectée autour de l'étoile Proxima du Centaure, la plus proche voisine du Soleil. Cette planète, Proxima b, se trouve à la bonne distance de son étoile pour présenter éventuellement de l'eau liquide à sa surface. Sa masse est 1,3 fois celle de la Terre, mais son rayon est inconnu. Bastien Brugger, du laboratoire d'astrophysique de Marseille, et ses collègues ont simulé la structure de la planète en supposant qu'elle contient un noyau métallique, un manteau rocheux et éventuellement de l'eau. D'après cette étude, Proxima b pourrait, entre autres possibilités, être totalement recouverte par un océan!





LITTERATURE - SCIENCE - BANDE DESSINEE - CINEMA -
EXPOSITIONS - JEUX VIDEO - POLE LUDIQUE - POLE ASIATIQUE

ENTRETIEN

« La connaissance n'est pas réductible à l'information »

Cette année 2016 marque le centenaire de la naissance de l'Américain Claude Shannon, l'un des pères de la théorie de l'information : l'occasion de revenir sur ce terme abondamment employé... et sur ses limites.



Jean-Louis ERMINE est professeur émérite à l'institut Mines-Télécom et expert en gestion des connaissances.

POUR LA SCIENCE

Pouvez-vous rappeler comment la théorie de Shannon définit l'information ?

JEAN-LOUIS ERMINE : La notion forgée par Shannon dans le cadre de sa théorie des télécommunications est assez éloignée de la signification courante du mot information. On considère une source qui émet un message, codé à l'aide de signaux élémentaires, à travers un canal de communication, et un récepteur qui doit décoder ce message. Supposons que le récepteur ait N décodages possibles du message, chacun ayant une certaine probabilité. La quantité d'information ou entropie de Shannon du message est alors, par définition, la quantité $-(p_1 \log p_1 + ... + p_N \log p_N)$, où p_i est la probabilité associée à la i-ème possibilité et où le logarithme est, par convention, celui de base 2.

PLS

Quel est le rapport avec les bits d'information ?

J.-L. E. : Le bit est l'unité de mesure de l'information au sens ci-dessus. Or les techniques informatiques utilisent des signaux binaires représentés par 0 ou 1 et qu'on appelle aussi bits. Si les signaux 0 et 1 sont de même probabilité (égale à 1/2), alors l'information correspondant à un bit informatique est égale, selon la définition de Shannon, à $-(1/2)\log(1/2)-(1/2)\log(1/2)$, ce qui fait 1 bit d'information (car $\log(1/2)=-1$).

PLS

L'information à la Shannon est-elle un concept satisfaisant ?

J.-L. E. : En informatique et dans les technologies de la communication, oui. Mais l'information à la Shannon, ce n'est pas l'information du 20 heures à la télévision ! Elle ne mesure pas du tout le contenu sémantique des messages, c'est-à-dire leur signification. Elle ne rend donc pas compte des nombreuses acceptions qu'a, dans le langage courant, le mot information. Beaucoup de chercheurs ont essayé d'élaborer des définitions de l'information au sens sémantique qui soient précises et si possible quantitatives. Après des décennies de recherches et de polémiques, on arrive à peu près à un consensus appelé GDI (*General Definition of Information*), que l'on peut résumer en disant qu'une information est un ensemble structuré de données dotées d'un sens pour les acteurs du domaine concerné.

PLS

Pouvez-vous préciser la différence entre données et informations ?

J.-L. E. : Une donnée désigne un fait brut, une observation, une perception, un signal de capteur... Par exemple, on peut avoir pour donnée le nombre 454 ; ce nombre devient une information lorsqu'on dit qu'il est la valeur de l'indice boursier CAC 40 à telle date. En d'autres termes, pour que des données deviennent des informations, il faut les traiter pour leur donner du sens. Les bases de données sont ainsi plutôt, à proprement parler, des bases d'informations : les données ne sont pas seulement rassemblées, elles sont aussi classées d'une certaine façon, complétées par des précisions, ce qui fait d'elles des informations, élémentaires certes, mais des informations quand même.

PLS

Vous êtes un spécialiste de gestion des connaissances. Comment s'articulent les notions d'information et de connaissance ?

J.-L. E. : Une connaissance est une information qui prend du sens dans un contexte donné. Elle n'est pas réductible à l'information. Voici deux exemples simples pour mieux comprendre. Les bases de données permettent parfois de conférer du sens à leurs contenus, mais elles ne fournissent pratiquement jamais de contexte d'interprétation ; elles produisent des informations (rudimentaires), mais pas de connaissances. C'est un peu différent avec le moteur de recherche de Google. Lorsqu'on lui soumet

une requête formée de plusieurs mots, il fait un lien sémantique entre ces mots et livre des résultats qui ont un sens (une liste de sites en rapport sémantique avec la requête). Mais il ne fait pas que cela : les sites indiqués sont ceux ayant les meilleurs scores, c'est-à-dire les plus consultés, ce qui correspond à un contexte d'usage. De ce point de vue, le moteur de Google constitue un outil de recherche de connaissances.

PLS

Pourquoi faut-il « gérer » les connaissances ?

J.-L. E. : La connaissance est une capacité humaine attachée à des compétences qui relèvent à la fois des individus et de la collectivité. Or quand des personnes ayant des connaissances ou savoir-faire particuliers quittent l'entreprise ou l'organisme où ils travaillent, ces connaissances peuvent être perdues, car une grande partie d'entre elles (on estime près de 80 %) sont tacites et non consignées quelque part. Ainsi, la Nasa n'a plus les connaissances qui lui ont permis d'envoyer des astronautes sur la Lune il y a quarante ans. Et il y a une multitude d'exemples d'entreprises qui ont eu ainsi des pertes de connaissances ou de savoir-faire ayant entraîné des pertes financières. Cela représente globalement des sommes énormes, et les entreprises en prennent de plus en plus conscience. Il faut donc gérer les connaissances, de façon à ce qu'elles soient bien partagées dans la structure en question et que leur transmission soit assurée dans le temps.

PLS

Dans quelle mesure cette problématique concerne-t-elle le métier de chercheur ?

J.-L. E. : Les chercheurs en science fondamentale sont moins exposés aux risques de pertes de connaissances en raison du système bien installé des publications dans des revues professionnelles, où les travaux et leurs résultats sont décrits (et préalablement évalués par des spécialistes). Mais ils ne sont pas complètement à l'abri, parce que dans ce domaine aussi, il y a du tacite, des savoir-faire et des façons de raisonner qui n'apparaissent nulle part explicitement. Le problème se pose davantage pour la recherche appliquée ou industrielle, où les scientifiques ne sont pas maîtres de leurs objectifs et où les savoir-faire techniques occupent en général beaucoup plus de place.

PLS

Que proposez-vous pour bien gérer les connaissances ?

J.-L. E. : Il y a plus d'une vingtaine d'années, à l'époque où très peu de gens étaient conscients de cet enjeu, j'ai commencé à développer une méthodologie nommée MASK, qui s'implémente à l'aide de divers outils. Le CEA, en France, a été le premier à l'appliquer, en 1993. Depuis, elle a mûri et a fait l'objet, en France et dans le monde, d'interventions dans beaucoup d'organisations (ou entreprises) publiques et privées.

PLS

En quoi consiste-t-elle ?

J.-L. E. : Dans ses grandes lignes, la méthode MASK procède en quatre étapes. La première consiste à effectuer une analyse stratégique du patrimoine de connaissances de l'entreprise, c'est-à-dire à déterminer quelles sont les connaissances qui sont critiques par rapport aux objectifs et à la stratégie de cette entreprise. La deuxième étape est la création et l'organisation d'un « référentiel » de connaissances qui contient tout ce dont les collaborateurs dans l'entreprise ont besoin pour travailler. Cela implique d'organiser les systèmes d'information, d'interroger toutes les personnes détenant des connaissances tacites critiques, d'expliciter ces dernières, etc. La troisième phase est l'organisation du partage des connaissances au sein de la structure, à l'aide notamment d'outils collaboratifs (wikis, réseaux sociaux d'entreprise...). Dans la dernière, enfin, il s'agit de mettre en place des outils et des méthodes susceptibles de stimuler la créativité et de favoriser l'innovation. ■

Propos recueillis par Maurice MASHAAL

■ POUR INFO

Jean-Louis Ermine interviendra dans la table ronde **« Extraire l'information, retrouver la connaissance »** qui se tiendra de 16 heures à 18 heures le samedi 19 novembre 2016 à la Bibliothèque nationale de France, à Paris, dans le cadre de la 15e rencontre *Physique et interrogations fondamentales*.

Cette rencontre, organisée par la Société française de physique et la BNF, a pour thème **« La science, l'information, la connaissance »**. Inscriptions gratuites (dans la limite des places disponibles) et programme sur http://pif15.sfpnet.fr

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-L. Ermine (dir.), **Management et ingénierie des connaissances : modèles et méthodes,** Hermes-Lavoisier, 2008.

Association pour la gestion des connaissances dans la société et les organisations (AGeCSO) : www.agecso.com

Club Gestion des connaissances : www.club-gc.asso.fr

HOMO SAPIENS INFORMATICUS chronique de Gilles Dowek



À l'ère du télégraphe portable

L'échange de SMS relève-t-il de la communication écrite ? Ou de la communication orale ? À moins qu'il ne se rapproche du petit bleu d'autrefois...

En rentrant chez lui, après une journée de labeur, l'homme du XXe siècle se livrait à un rite aujourd'hui disparu : écouter les messages enregistrés sur son répondeur téléphonique à cassettes.

Si les opérateurs de réseaux mobiles nous proposent encore un service de messagerie vocale, lointain descendant des répondeurs, *Homo sapiens informaticus* l'utilise peu : quand son interlocuteur ne répond pas, il raccroche et lui envoie un message textuel, aussi appelé texto ou SMS (pour *Short Message Service*). D'ailleurs, dans bien des cas, il n'essaie même pas de lui parler, il lui envoie directement un tel message – en témoigne le fait que beaucoup de forfaits proposent des SMS à profusion, mais un temps d'appel réduit.

Nous pouvons, de ce fait, nous demander si nos téléphones portables sont des téléphones, dont la fonction est de transmettre des voix, ou des services postaux, dont la fonction est de transmettre des écrits.

Les SMS appartiennent en effet, par bien des aspects, à la sphère de l'écrit. Comme l'envoi d'une lettre par la poste, et contrairement à un appel téléphonique, l'envoi d'un message textuel n'exige aucune synchronie entre son émetteur et son destinataire. Si ce dernier est occupé, la réception du message n'interrompt pas son activité. De même, l'envoi d'un SMS n'exige pas un environnement silencieux et ne perturbe pas cet environnement. Nous pouvons envoyer un SMS pendant un concert de rock, nous pouvons aussi en envoyer un sans perturber le silence d'une abbaye cistercienne. L'envoi d'un message textuel n'est pas soumis à la contrainte du temps réel de la communication orale, qui nous pousse parfois à dire des choses sans réfléchir et à le regretter ensuite. Enfin, un SMS est souvent concis. Sa lecture est ainsi plus rapide que la pénible écoute d'un message vocal. Les SMS ont aussi les inconvénients de l'écrit : ils nous privent, par exemple, de la chaleur de la voix de nos interlocuteurs.



200 000 TEXTOS ont été échangés chaque seconde dans le monde en 2011.

© Lenka Horavova / shutterstock.com

Cependant, il ne faut pas en conclure trop vite que la disparition du téléphone, au profit des messages textuels ainsi que du courrier électronique, du Web, du blogging, du microblogging et des réseaux sociaux, est un retour à la communication écrite telle que nous la connaissions jusqu'au début du XIXe siècle – après l'éphémère victoire de la communication orale au XIXe et XXe siècles, avec l'invention du téléphone.

En effet, les messages textuels appartiennent aussi, par bien des aspects, à la communication orale. En particulier, l'envoi d'un message textuel est instantané. Il est donc possible d'échanger plusieurs SMS en une seule minute. Ces messages, contrairement au courrier postal, permettent donc de converser. Ensuite, une lettre pouvait être lue à sa réception, mais aussi des années plus tard et, même si c'est techniquement possible, il est rare que nous archivions des SMS sur de longues durées. Enfin, la communication écrite permettait une plus grande précision que la communication orale – comme distinguer « j'écrirai » de « j'écrirais » – au prix d'un important effort de rédaction. Même s'il est caricatural de prétendre que les SMS sont tous écrits phonétiquement, le fait d'écrire dans un style relâché et d'apporter, si besoin, une précision dans un message additionnel rapproche l'échange de SMS de la communication orale.

Il est donc difficile d'inclure les messages textuels dans la sphère de l'écrit ou dans celle de l'oral. Ils semblent plutôt appartenir à une troisième sphère : celle de la communication asynchrone mais instantanée, à laquelle appartenaient jadis le télex et le télégraphe (et ses télégrammes, les petits bleus d'autrefois). Nous découvrons ainsi que nous avons tous, dans la poche, un télégraphe portable. ■

Gilles DOWEK est chercheur à l'Inria et membre du conseil scientifique de la Société informatique de France.

CABINET DE CURIOSITÉS SOCIOLOGIQUES par Gérald Bronner



Pourquoi surestime-t-on le nombre de musulmans ?

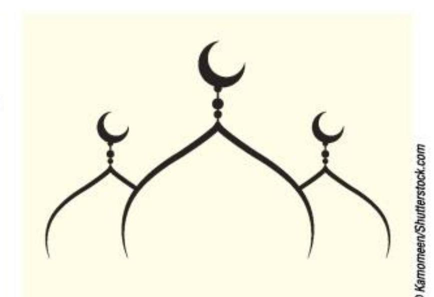
Les individus se trompent sur la proportion des musulmans dans la population – probablement un effet du biais de disponibilité.

En raison de plusieurs faits d'actualité, la population musulmane est l'objet de craintes et de fantasmes, dans les pays occidentaux notamment. Ainsi, un sondage international réalisé par l'institut Ipsos MORI et publié le 29 octobre 2014 a montré que dans de nombreux pays, on a tendance à surestimer le nombre de musulmans présents sur le territoire (http://bit.ly/1thp3i1).

Les Australiens sont les champions : selon eux, les musulmans représentent 18 % de la population nationale, alors qu'ils ne sont que 2 %. De la même façon, les États-Uniens, les Canadiens ou les Français surestiment notablement le nombre de musulmans vivant dans leur pays. De façon générale, la part réelle des musulmans dans l'ensemble des 14 pays sondés est proche de 3 %, mais la moyenne des réponses s'élève, elle, à 16 %. Notre incompétence collective dans cet exercice de sociologie spontanée peut être partiellement éclairée par l'influence du « biais de disponibilité ».

De quoi s'agit-il ? Le biais de disponibilité est notre tendance à estimer une fréquence à partir de la facilité avec laquelle nous retrouvons de mémoire des exemples qui illustrent un événement objet de notre estimation – par exemple, lorsque je me demande quelle est la proportion de musulmans en France. Cet exercice dépasse évidemment les compétences d'un cerveau ordinaire. Pour répondre à ce genre de question, nous pratiquons une forme d'échantillonnage tiré de notre expérience, qui dépendra lui-même des informations que je pourrai me remémorer. En d'autres termes, il s'agit de se faire une idée générale à partir de cas particuliers.

À ce titre, le biais de disponibilité n'est qu'un dérapage parmi d'autres de la logique inductive. En 1973, Amos Tversky et Daniel Kahneman, deux psychologues cognitifs de l'université hébraïque de Jérusalem, ont révélé ce biais dans une expérience où ils ont posé la question suivante : « Considérez la lettre *r*. Parmi les mots de la langue anglaise comportant trois lettres et plus, le *r* apparaît-il selon vous plus fréquemment en première ou en troisième position ? ». Une grande majorité des individus a répondu qu'il y avait, dans la langue anglaise, plus de mots commençant par la lettre *r* que de mots dont la troisième lettre est *r*. Or en réalité, c'est le contraire.



© Kamomeen/Shutterstock.com

L'ACTUALITÉ A MIS LES MUSULMANS sous les feux des projecteurs. Ce qui fausse la perception de leur nombre.

La réponse donnée par les sujets est compréhensible : trouver un mot à partir de sa troisième lettre demande une opération mentale plus complexe qu'en trouver à partir de sa première. Par conséquent, dans le même temps donné, les individus de l'expérience ont trouvé plus de mots commençant par *r* et en ont déduit qu'ils étaient plus nombreux.

Plusieurs recherches, notamment sur la perception du risque, ont montré que le biais de disponibilité est à l'œuvre dans la surestimation de certains risques, parce que leur plus grande médiatisation les rend plus présents à l'esprit de toute personne cherchant à les évaluer. Le paradoxe est qu'on évoque plus facilement des risques spectaculaires, et donc rares, plutôt que des risques ordinaires (comme ceux des maladies cardiovasculaires, dont les méfaits sont en général fortement sous-estimés par les populations).

Ainsi, lorsqu'on évoque intensément un sujet dans l'espace public, la conséquence presque mécanique est que les individus auront tendance à en surestimer les expressions. Dans ces conditions, on peut se demander si la surestimation du nombre de musulmans n'est pas elle-même la conséquence d'un traitement médiatique et émotionnel qui donne à ces populations plus de visibilité sociale – qu'un esprit non préparé confondra facilement avec une forme de représentativité. ■

Gérald BRONNER est professeur de sociologie à l'université Paris-Diderot.

FORMATIONS

Le CNRS dispense des formations technologiques à destination des entreprises



Ce CNRS transmet son expertise au travers de son organisme de formation continue, CNRS Formation Entreprises.

Il propose plus de 200 stages de formation aux technologies de pointe dans des domaines aussi variés que la biologie, les statistiques, la bioinformatique et le big data, le génie logiciel, la microscopie, la robotique, la chimie, l'énergie et l'environnement , la qualité et la sécurité... Ces stages courts, d'une durée de 3 jours en moyenne, construits de façon à laisser une part importante à l'expérimentation, s'adressent aux chercheurs, ingénieurs et techniciens des secteurs privé et public. Les formations sont dispensées exclusivement par les acteurs de la recherche sur les plateformes de recherche du CNRS, partout en France.

CNRS Formation Entreprises propose par ailleurs des formations « sur mesure » pour répondre aux besoins spécifiques des entreprises, pouvant se dérouler dans leurs locaux.

Plus de 1100 personnes sont formées par CNRS Formation Entreprises chaque année dont 43 % proviennent du secteur industriel. 90 % des stagiaires certifient qu'ils recommanderaient les stages à leurs collègues. Leur satisfaction principale repose sur l'échange avec d'autres professionnels pendant les travaux pratiques.

Plus d'informations disponibles sur cnrsformation.cnrs.fr
Contact : cfe.contact@cnrs.fr
ou 01 69 82 44 55

QUELQUES FORMATIONS À VENIR SUR LES PLATEFORMES DE RECHERCHE DU CNRS

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET BIOCHIMIE

- **In vivo CRISPR-Cas9 genome editing**
  du 09/11/2016 au 10/11/2016
  Illkirch - 1,5 jours 700 €
- **Purification de protéines**
  du 14/11/2016 au 17/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 3,5 jours 1 300 €
- **Techniques biophysiques pour les mesures d'interactions biologiques**
  du 15/11/2016 au 17/11/2016
  Orsay - 3 jours 1 500 €
- **Techniques de clonage d'ADN par restriction et par recombinaison homologue**
  du 24/11/2016 au 25/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 2 jours 900 €
- **PCR quantitative en temps réel et PCR digitale**
  du 28/11/2016 au 02/12/2016
  Orsay - 5 jours 1 850 €

BIOLOGIE ANIMALE

- **Imagerie du petit animal : évolution, potentiel, limites**
  du 14/11/2016 au 17/11/2016
  Orléans - 3 jours 1 300 €
- **Elevage, comportement et transgénèse des poissons modèles poisson-zèbre et médaka**
  du 15/11/2016 au 18/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 4 jours 1 500 €
- **La cryoconservation : un outil pour la sauvegarde des lignées murines**
  du 23/11/2016 au 25/11/2016
  Orléans - 2,5 jours 1 500 €

CARACTÉRISATION DES MATÉRIAUX

- **XPS pour la micro / opto-électronique, la chimie des surfaces et des interfaces**
  du 07/11/2016 au 09/11/2016
  Versailles - 3 jours 1 500 €
- **Analyse thermique par ATD, DSC ou ATG**
  du 14/11/2016 au 15/11/2016
  Villeurbanne - 2 jours 1 250 €
- **Adsorption gazeuse et applications : caractérisation des matériaux et séparation ou stockage des gaz**
  du 28/11/2016 au 30/11/2016
  Marseille - 2,5 jours 1 100 €
- **MEB et microanalyse EDS**
  du 30/11/2016 au 02/12/2016
  Grenoble - 2,5 jours 1 200 €
- **Métallurgie : structures, propriétés et caractérisation**
  du 05/12/2016 au 07/12/2016
  Paris - 3 jours 900 €

CHIMIE, SYNTHÈSE, PROCÉDÉS

- **Catalyse et environnement : mise en oeuvre des matériaux catalytiques**
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Villeurbanne - 5 jours 1 850 €
- **Matériaux et assemblages lipidiques pour la formulation - des lipides neutres aux tensioactifs solubles**
  du 21/11/2016 au 25/11/2016
  Châtenay-Malabry - 5 jours 2 000 €
- **Interactions contenu / contenant**
  du 28/11/2016 au 30/11/2016
  Orléans - 3 jours 1 200 €
- **Synthèse éco-compatible de molécules chirales biologiquement actives**
  du 29/11/2016 au 01/12/2016
  Marseille - 3 jours 1 200 €
- **Bio-ingénierie de surface : applications biopuces, biocapteurs, bioadhésion, nanomédecine**
  du 29/11/2016 au 01/12/2016
  Villeurbanne - 3 jours 1 820 €

CHROMATOGRAPHIE, SPECTROSCOPIE

- **Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge**
  du 07/11/2016 au 09/11/2016
  Villeurbanne - 2,5 jours 1 680 €
- **Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse**
  du 22/11/2016 au 24/11/2016
  Villeurbanne - 3 jours 1 820 €

ENERGIE, ENVIRONNEMENT

- **Electroanalyse appliquée : contrôle, environnement, agroalimentaire, bioanalyse**
  du 16/11/2016 au 17/11/2016
  Villeurbanne - 2 jours 1 420 €
- **LED, OLED et autres sources de lumière artificielle**
  du 21/11/2016 au 23/11/2016
  Toulouse - 3 jours 1 100 €

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

- **L'isolateur : un outil précieux pour travailler en microflore contrôlée**
  le 04/11/2016
  Orléans - 1 jour 400 €
- **Formation spécifique destinée aux personnes appliquant des procédures expérimentales sur modèle rongeur**
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Meudon - 5 jours 1 280 €

GÉNIE LOGICIEL, MODÉLISATION, ROBOTIQUE

- **Les systèmes multi-agents : concepts et pratique NETLOGO**
  du 17/11/2016 au 18/11/2016
  Toulouse - 2 jours 650 €
- **Le langage C**
  du 05/12/2016 au 09/12/2016
  Orsay - 5 jours 1 650 €

MICROSCOPIE

- **Cryo-microscopie électronique : bases et nouveautés, les caméras à détection directe**
  du 03/11/2016 au 04/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 2 jours 800 €
- **La tomographie électronique : théorie et pratique**
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Strasbourg - 4 jours 1 500 €
- **Microscopie électronique en transmission pour la biologie cellulaire**
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 4,5 jours 1 750 €
- **Traitement d'images sous ImageJ et les nouveaux logiciels FIJI et ICY : bases conceptuelles et pratiques**
  du 29/11/2016 au 02/12/2016
  Gif-sur-Yvette - 4 jours 1 280 €
- **Fibres d'amiante par MET et EDX**
  du 01/12/2016 au 02/12/2016
  Villeneuve D'Ascq - 2 jours 850 €

PHYSIQUE ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

- **Ondes THz : génération, détection et applications**
  du 21/11/2016 au 24/11/2016
  Bordeaux - 3,5 jours 1 500 €
- **Cryogénie : niveau ingénieur**
  du 21/11/2016 au 25/11/2016
  Grenoble - 5 jours 1 700 €
- **Tenue au flux laser des composants optiques**
  du 22/11/2016 au 24/11/2016
  Marseille - 3 jours 1 400 €
- **Détection de fuites**
  du 23/11/2016 au 24/11/2016
  Orsay - 2 jours 800 €
- **Impression 3D par CAO**
  du 28/11/2016 au 30/11/2016
  Marseille - 3 jours 850 €

QUALITÉ, SÉCURITÉ

- **Le risque chimique : connaissance et prévention Niveau 1**
  du 14/11/2016 au 15/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 2 jours 800 €
- **Plateforme, mutualisation d'instruments scientifiques (mi-lourds) : création et développement d'un service**
  du 21/11/2016 au 23/11/2016
  Marseille - 3 jours 1 280 €
- **Transport de matière dangereuse : formation de base (chapitres 1.3 et 1.4 de l'ADR 2015)**
  du 21/11/2016 au 22/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 2 jours 700 €
- **Les risques biologiques**
  le 29/11/2016
  Gif-sur-Yvette - 1 jour 400 €

RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

- Imagerie par résonance magnétique
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Bordeaux - 4,5 jours 1 400 €

SIG, GÉOGRAPHIE, ARCHÉOLOGIE

- **SIG et archéologie : utilisation du logiciel libre QGIS pour le traitement de données archéologiques spatialisées**
  du 15/11/2016 au 17/11/2016
  Dijon - 3 jours 720 €

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

- **Spectrométrie de masse FT-Orbitrap : principes et applications**
  du 03/11/2016 au 04/11/2016
  Saint-Martin-d'Hères - 2 jours 800 €
- **Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique**
  du 14/11/2016 au 18/11/2016
  Paris - 5 jours 2 300 €
- **Le couplage GC- MS**
  du 06/12/2016 au 09/12/2016
  Palaiseau - 4 jours 1 800 €

STATISTIQUES, BIOINFORMATIQUE, BIG DATA

- **Python pour la biologie**
  du 15/11/2016 au 18/11/2016
  Bordeaux - 4 jours 1 300 €
- **Analyse avancée de séquences**
  du 28/11/2016 au 30/11/2016
  Bordeaux - 3 jours 1 200 €
- **Analyse statistique des réseaux**
  du 01/12/2016 au 02/12/2016
  Paris - 2 jours 800 €
- **Recherche de similitudes entre séquences et identification de caractéristiques biologiques**
  du 08/12/2016 au 09/12/2016
  Paris - 2 jours 720 €

Découvrez l'ensemble des stages de formation sur cnrsformation.cnrs.fr
Ou contactez-nous à cfe.contact@cnrs.fr ou 01 69 82 44 55





cité des sciences & de l'industrie

les conférences

à la Cité des sciences et de l'industrie

Entrée libre dans la limite des places disponibles

Cérémonie de clôture du 10e festival

Les chercheurs font leur cinéma

Samedi 26 novembre à 14h30

Embarquez au cœur de la science ! De jeunes chercheurs vous font découvrir leur sujet de recherche au moyen de courts métrages de cinq minutes.

→ Projection des films, débat avec les réalisateurs, vote et remise des prix du public, des lycéens et du jury.

© Les chercheurs font leur cinéma

programme complet sur cite-sciences.fr

En partenariat avec doc

Avec le soutien de SCIENCE culture plus

Le nouveau monde des microbes

Microbiote et santé

Soigner avec des virus

Origines de la vie

Tara et le plancton

Virus géants

Résistance aux antibiotiques

Grâce aux progrès du séquençage à haut débit, les biologistes ont aujourd'hui accès au génome entier des microorganismes (virus, bactéries, champignons, etc.) vivant dans l'intestin ou dans une poignée de terre. Ils découvrent ainsi que le monde microbien est d'une immense diversité, mais aussi que les microorganismes ont une influence considérable sur les milieux et les organismes qu'ils colonisent. La microbiologie moderne dévoile un nouveau monde dont les quelques territoires déjà entraperçus changent notre vision du vivant, des écosystèmes et de notre propre corps. Bienvenue dans ce nouveau monde.

La rédaction

La microbiologie en quelques dates

1 • 1674
Anton Van Leeuwenhoek observe des microorganismes.

2 • 1866
Ernst Haeckel rassemble dans un arbre tout le vivant, y compris les bactéries.

3 • 1876
Robert Koch montre que l'anthrax est due à une bactérie, ce qui valide la théorie des germes, causes des maladies.

4 • 1878
Joseph Lister isole et cultive la bactérie impliquée dans la fermentation lactique.

5 • 1880
Louis Pasteur atténue l'agent pathogène du choléra de la poule.

6 • 1881
Koch élabore un milieu de culture solide pour les bactéries.

7 • 1882
Élie Metchnikoff propose une théorie de l'immunité cellulaire.

8 • 1884
Koch prouve qu'une bactérie est responsable de la tuberculose, établissant un protocole applicable à toute maladie.

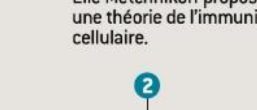
9 • 1885
Louis Pasteur vaccine Joseph Meister contre la rage. Il désigne ce qu'il lui injecte sous le nom de virus, sans en connaître sa nature.

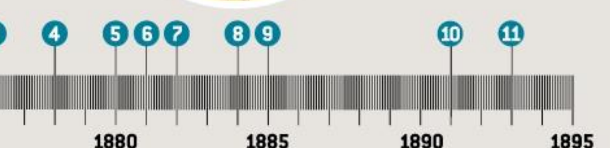
10 • 1891
Paul Ehrlich propose que les anticorps régissent l'immunité.

11 • 1892
Dmitri Ivanovski découvre l'agent responsable de la mosaïque du tabac.









19 • 1941
George Beadle et Edward Tatum montrent la relation entre gènes et protéines.

20 • 1943
Max Delbrück et Salvador Luria montrent que l'héritage génétique chez les bactéries suit les principes darwiniens.

21 • 1946
Joshua et Esther Lederberg et Tatum prouvent que les bactéries échangent des gènes.



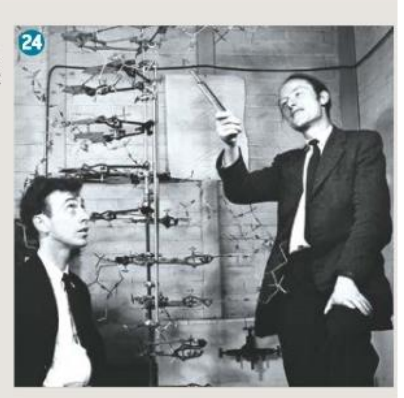
22 • 1949
John Ender, Thomas Weller et Frederick Robbins isolent et étudient le poliovirus. Leur méthode est appliquée à d'autres virus.

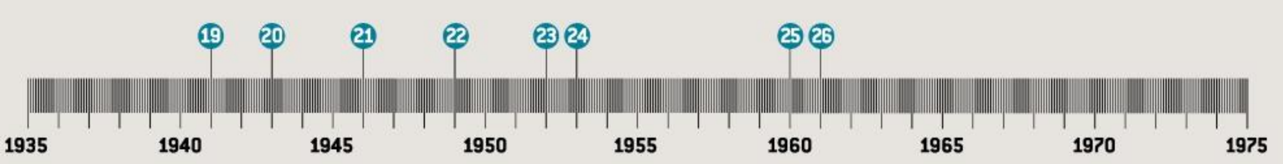
23 • 1952
Lederberg et Norton Zinder montrent qu'un phage peut transporter de l'ADN d'une bactérie à une autre.

24 • 1953
James Watson et Francis Crick découvrent la structure à double hélice de l'ADN.

25 • 1960
André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod montrent que l'expression des gènes est contrôlée par des protéines.

26 • 1961
Débuts de l'ingénierie génétique.





La microbiologie, l'étude des microorganismes et de leurs relations avec l'environnement, a vécu de profondes transformations au fur et à mesure que les outils des biologistes progressaient. À ses débuts, au XIX[e] siècle, les travaux étaient surtout guidés par la recherche des causes des maladies humaines, animales ou végétales. Puis, avec l'avènement de la biologie moléculaire, dans les années 1960, les analyses des gènes et des protéines ont pris le dessus.

Au départ, ces analyses ne concernaient qu'une molécule à la fois, mais à partir des années 1970 et avec l'avènement de l'ère génomique dans les années 2000, les outils se sont améliorés et ont permis d'effectuer l'analyse exhaustive des molécules d'échantillons bien plus diversifiés que ceux produits en laboratoire. La microbiologie est passée à une autre échelle. Voici quelques dates clés qui ont marqué la discipline au fil de ses mutations.

12 • 1899
Martinus Beijerinck confirme que l'agent de la mosaïque du tabac n'est pas une toxine, mais un « virus filtrable ».

13 • 1900
Walter Reed montre que la fièvre jaune est due à un virus transmis par un moustique.

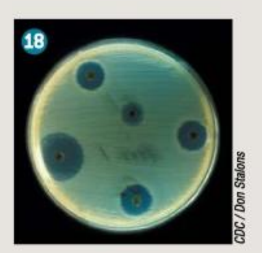
14 • 1911
Francis Rous découvre un virus qui peut causer un cancer chez le poulet.

15 • 1912
Paul Ehrlich met au point le premier traitement contre une maladie bactérienne, la syphilis.

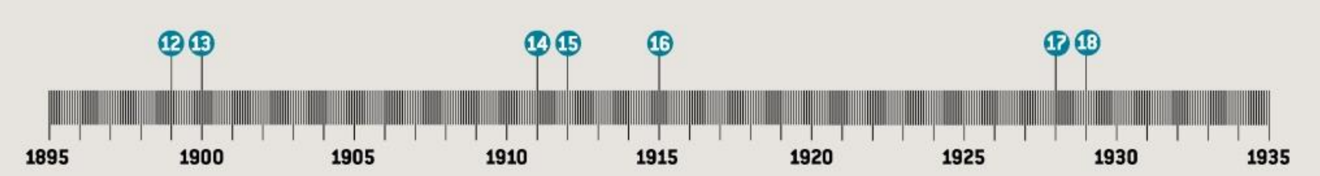
16 • 1915
Frederick Twort découvre les bactériophages. Félix d'Hérelle les redécouvre quelques mois plus tard.

17 • 1928
Frederick Griffith prouve que les bactéries se transforment. Ce sont les débuts de la génétique moléculaire.

18 • 1929
Alexander Fleming décrit la pénicilline, premier antibiotique.



CDC / Don Stalons



27 • 1977
Carl Woese identifie une troisième forme de vie aux côtés des eucaryotes et des bactéries : les archées.

28 • 1977
Walter Gilbert et Fred Sanger développent chacun une méthode pour séquencer l'ADN. Le génome du bactériophage est séquencé.

29 • 1979
La variole est éradiquée.

30 • 1983
Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier découvrent le virus du sida.

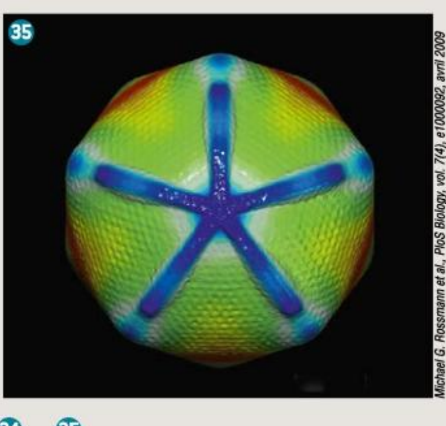
31 • 1986
Kary Mullis met au point la PCR, une technique d'amplification de l'ADN qui facilite son séquençage.

32 • 1995
Craig Venter et ses collègues séquencent le génome complet d'un microorganisme, la bactérie *Haemophilus influenzae*.

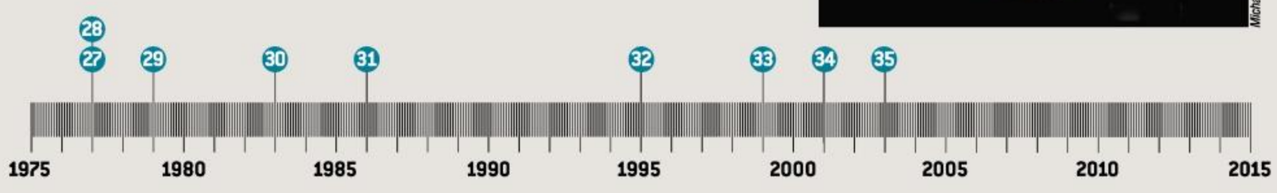
33 • 1999
Ford Doolittle propose le concept de réseau du vivant.

34 • 2001
Publication de 90 % de la séquence du génome humain.

35 • 2003
Découverte d'un premier virus géant, le mimivirus.



Michael G. Rossmann et al., PloS Biology, vol. 7(4), e1000092, avril 2009



D'après la chronologie proposée par la Société américaine pour la microbiologie sur le site www.microbeworld.org/history-of-microbiology

« L'arbre du vivant cachait une forêt »

Avec les progrès de la biologie moléculaire, on s'aperçoit que l'arbre du vivant des microorganismes ressemble plutôt à un vaste réseau. Cette vision bouleverse de nombreux champs de la biologie.

Entretien avec **Hervé LE GUYADER**



Hervé LE GUYADER est professeur de biologie évolutive à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris.

© DR

Après la publication de la théorie de l'évolution de Charles Darwin, en 1859, le naturaliste allemand Ernst Haeckel poussa jusqu'au bout l'idée du Britannique : il construisit un arbre du vivant avec un tronc symbolisant l'ancêtre commun à tous les organismes vivants, et des ramifications correspondant aux lignées qui avaient conduit aux organismes modernes. À partir de là, les naturalistes, puis les biologistes de l'évolution n'ont cessé de chercher à décrire concrètement le vivant à l'aide d'un tel arbre, en s'appuyant sur les ressemblances entre espèces. Aujourd'hui, cependant, l'arbre semble une vision trop simpliste de la réalité. Et ce constat a des répercussions jusqu'en médecine et en agronomie. À qui la faute ? Aux microorganismes et à leurs mécanismes de survie. Et aux transformations de la microbiologie qui ont permis leur étude. Hervé Le Guyader, fondateur du laboratoire Évolution Paris-Seine (CNRS UMR 7138) à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris, nous explique comment on en est arrivé là et les implications de cette découverte.

POUR LA SCIENCE
Quand et comment les microorganismes sont-ils entrés dans les réflexions sur l'arbre du vivant ?

HERVÉ LE GUYADER : En 1866, le naturaliste allemand Ernst Haeckel a publié un arbre unique rassemblant l'ensemble des organismes vivants connus en trois grands règnes et non plus deux, comme dans la classification linnéenne : les animaux, les végétaux, mais aussi les protistes, nom sous lequel il a regroupé l'ensemble des organismes unicellulaires – flagellés, amibes, diatomées, éponges et bactéries (alors appelées monères). Toutefois, pour lui, les bactéries étaient à part, car contrairement aux autres protistes, elles n'ont pas de noyau. Il reprenait en fait ici les idées du botaniste allemand Ferdinand Cohn qui, dès 1854, avait proposé que les bactéries constituent un groupe distinct de microorganismes, à cause de la simplicité des cellules et de leur processus de division.

Ce faisant, Haeckel a soulevé le premier problème de la classification des microorganismes : la séparation des cellules à noyau (eucaryotes, dit-on aujourd'hui) et de celles sans noyau (procaryotes). Très vite, les microscopistes se sont rendu compte qu'il s'agissait là d'une différence importante, mais comme la biologie cellulaire était toute jeune encore et la biologie moléculaire inexistante, ils ne sont pas allés plus loin. Puis toute la classification évolutive des mondes animal et végétal s'est mise en place. Et au début du XXe siècle, alors que l'on commençait à connaître mieux les bactéries et à en avoir un bon catalogue, une nouvelle question s'est posée : comment les classer ?

PLS
Quel était le problème ?

H. L. G. : La discussion qui s'est mise en place à l'époque est la suivante : allait-on faire une classification strictement utilitaire, c'est-à-dire fondée sur des critères morphologiques (organisme en coque, en bâtonnet, etc.) et surtout métaboliques, ou essayait-on, comme les zoologistes et les botanistes, de faire une classification phylogénétique, c'est-à-dire concernant les relations de parenté entre les différents groupes de bactéries ? Mais la discussion a tourné court, car avec les moyens d'alors, il était impossible de faire une classification phylogénétique. On est donc parti sur une classification utilitaire, ce qui correspondait tout à fait aux attentes de l'époque dans les disciplines émergentes de la microbiologie : les grands noms de l'époque – Louis Pasteur et Robert Koch en microbiologie

médicale, Martinus Beijerinck en microbiologie agronomique (étude des maladies des plantes, des bactéries du sol, etc.) – se fichaient de l'évolution. Ils avaient besoin d'une classification utilitaire pour leurs disciplines. Mais l'idée d'une classification naturelle restait dans certaines têtes et l'on cherchait comment y parvenir.

Des éléments clés sont arrivés après la Seconde Guerre mondiale, vers les années 1950, en particulier quand on a précisé le concept de procaryote. Les procaryotes étaient bien séparés des eucaryotes, mais à un moment donné, on a considéré que les virus en faisaient partie.

PLS

En quoi cette idée fut-elle un élément clé ?

H. L. G. : Ce n'est pas tant cette idée que la réflexion qu'elle a suscitée. On pensait alors qu'il existait une sorte de continuum entre virus et bactéries. La différence entre eux portait surtout sur la taille, les virus traversant les filtres à bactéries tel le filtre Chamberland, mis au point dans le laboratoire de Pasteur par Charles Chamberland. Mais en 1957, dans un article passionnant, le microbiologiste français André Lwoff a défendu l'idée que « les virus devaient être traités comme des virus parce que les virus sont des virus ». En d'autres termes, le cycle du virus est tellement à part, avec notamment une phase parasitaire obligatoire, qu'il ne peut y avoir de forme de transition entre bactéries et virus. Pour Lwoff, l'élément déterminant n'était pas la taille, mais l'autonomie.

Les microbiologistes se sont ainsi retrouvés avec trois concepts biologiques définis de manière tranchée : les eucaryotes (qui apparaissent bien plus complexes que les autres au microscope électronique tout juste inventé), les procaryotes et les virus. La classification utilitaire a continué sur cette base, puis s'est produit le vrai déclic : l'avènement de la biologie moléculaire.

PLS

Les débuts du séquençage du matériel génétique ?

H. L. G. : Notamment, mais aussi celui des acides aminés qui composent les protéines. Très vite, certains, comme le microbiologiste allemand Ernst Pringsheim, ont pensé que la biologie moléculaire naissante allait peut-être fournir une classification phylogénétique. De premiers essais, à partir des séquences de certaines protéines communes à différentes branches du vivant, ont cependant été peu concluants. La solution est venue en particulier du séquençage des ARN ribosomiques et d'un homme, Carl Woese.

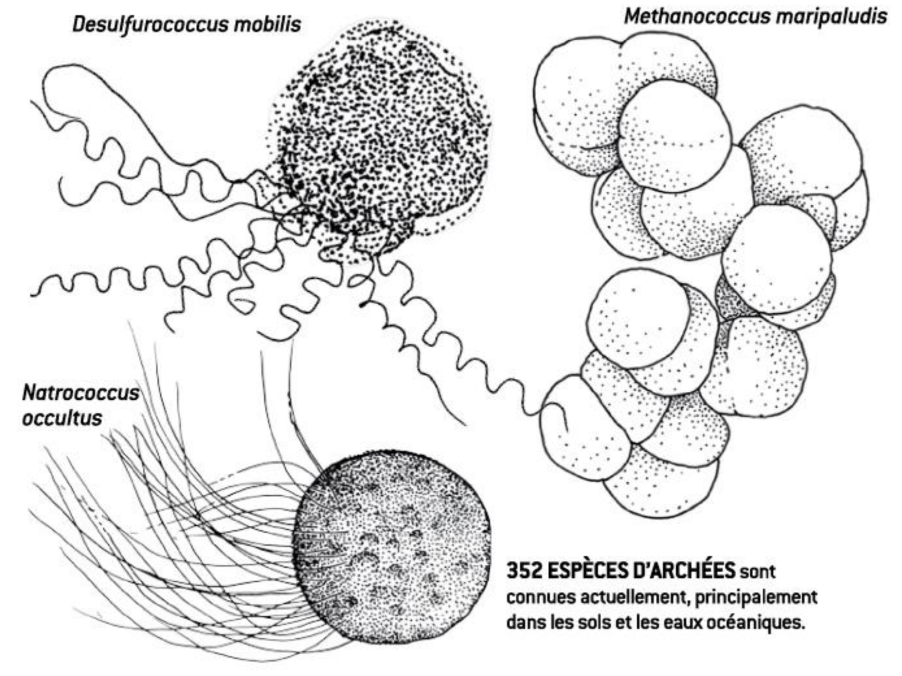
Au début des années 1960, ce microbiologiste américain s'est penché sur le problème de l'origine du code génétique. Il s'intéressait alors à la machinerie moléculaire de la traduction des gènes en protéines et notamment aux ARN ribosomiques (des éléments constitutifs des ribosomes – les organites qui, dans les cellules, déchiffrent l'information portée par l'ARN messager et synthétisent les protéines correspondantes). Woese a séquencé bon nombre d'ARN ribosomiques de différents organismes et construit une phylogénie en les classant par ressemblances. Il l'a publiée en 1977 avec George Fox.

Surprise : premièrement, construire une phylogénie à partir des ARN ribosomiques est possible. Deuxièmement, les procaryotes se retrouvent non pas en un groupe, mais deux : les archébactéries (aujourd'hui les archées) et les eubactéries (aujourd'hui les bactéries). La découverte est considérable. En effet, jusqu'alors on définissait les procaryotes sur des critères négatifs : pas de noyau, pas de cytosquelette, pas de vraie sexualité, pas de vraie mitose, etc. Or on savait très bien que construire une classification sur des caractères négatifs ne reposait sur rien et risquait de donner des groupes non naturels. Or avec les ARN ribosomiques, Carl Woese a obtenu trois domaines *a priori* monophylétiques, c'est-à-dire constitués d'un ancêtre commun et de l'ensemble de ses descendants. L'étude des ARN ribosomiques fournissait ainsi une vraie phylogénie définie par des relations de parenté. Enfin, pas tout à fait complète tout de même.

PLS

Que manquait-il ?

H. L. G. : La phylogénie des trois domaines de Carl Woese n'avait pas de racine, pas d'orientation. On ne savait pas où mettre l'ancêtre commun de ces trois domaines. Alors on a commencé à y réfléchir. Habituellement, pour trouver la racine d'un arbre, on recherche un groupe extérieur à l'arbre qui présente avec le groupe étudié un ancêtre commun plus ancien. Or l'arbre de Carl Woese rassemblait tous les organismes vivants. Il était donc impossible de trouver un groupe extérieur, et donc *a priori* une racine. Sauf en utilisant des gènes qui se sont dupliqués et dont la duplication est plus ancienne que la racine, c'est-à-dire issue d'un ancêtre plus ancien. C'est l'idée qui est apparue lorsqu'on a compris, avec les génomes que l'on connaissait alors, qu'il existait des gènes communs aux archées et



352 ESPÈCES D'ARCHÉES sont connues actuellement, principalement dans les sols et les eaux océaniques.

aux bactéries, qui intervenaient en particulier dans la transcription et la réplication de l'ADN.

Trouver la racine s'est cependant révélé impossible. Chez les eucaryotes, un gène était plus proche des archées, un autre des bactéries. Les discussions n'en finissaient pas.

PLS

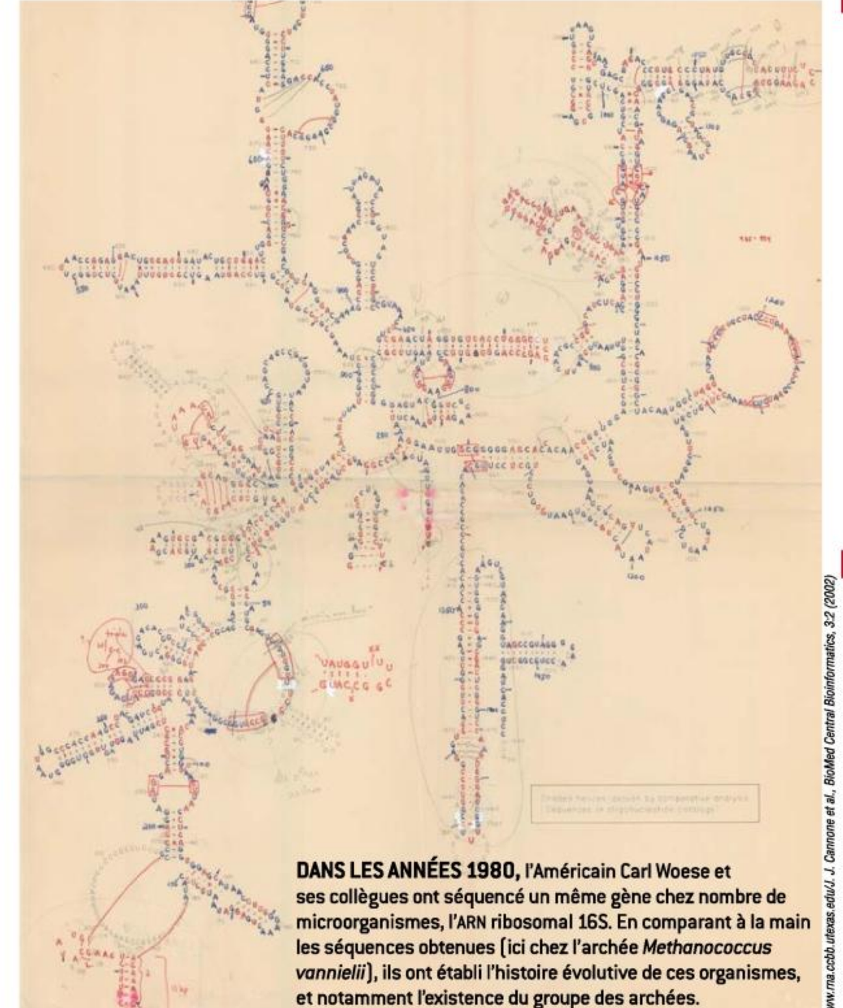
A-t-on invoqué les virus comme groupe extérieur possible ?

H. L. G. : Absolument pas à ce niveau-là. On les considérait comme différents. Les virus n'ont pas d'ARN ribosomique, donc on ne pouvait pas les ajouter à l'arbre. On construisait séparément des groupes de virus à l'aide des séquences virales que l'on connaissait. À cette époque, quasi personne ne pensait que les virus pouvaient être un groupe extérieur ou un vestige d'un groupe extérieur disparu, comme certains le proposent aujourd'hui *(voir les articles de Patrick Forterre, pages 42 à 49, et de Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie, pages 50 à 53)*. De toute façon, l'information contenue dans les virus alors connus n'était pas assez importante pour que l'on puisse en déduire un groupe extérieur.

PLS

Qu'a donné la recherche de la racine ?

H. L. G. : Deux choses sont apparues. D'une part, l'idée que si on trouve une racine à cet arbre, il existe un dernier ancêtre commun à tous ces groupes, LUCA *(Last Universal Common Ancestor)*, nom proposé par les biologistes grecs Christos Ouzounis et Nikos Kyrpides en 1994. D'autre part, en 1998, Woese a avancé le concept de progénote : l'idée que les trois groupes proviendraient non pas d'un ancêtre commun unique, mais d'un ensemble de précellules, des cellules qui n'ont pas les caractéristiques des cellules actuelles, procaryotes ou eucaryotes, mais qui ont des génomes très labiles et qui échangent énormément de gènes. Les trois phylums archées, bactéries, eucaryotes auraient pris source dans cette soupe de progénotes. En d'autres termes, LUCA ne serait pas un organisme précis, mais quelque chose de très diffus.



DANS LES ANNÉES 1980, l'Américain Carl Woese et ses collègues ont séquencé un même gène chez nombre de microorganismes, l'ARN ribosomal 16S. En comparant à la main les séquences obtenues (ici chez l'archée *Methanococcus vannielii*), ils ont établi l'histoire évolutive de ces organismes, et notamment l'existence du groupe des archées.

www.rna.ccbb.utexas.edu/J. J. Cannone et al., BioMed Central Bioinformatics, 3:2 (2002)

PLS

Carl Woese pensait-il ici déjà à l'idée que les chloroplastes et les mitochondries puissent provenir de bactéries ?

H. L. G. : Déjà au XIXe siècle, des microbiologistes y pensaient. Mais Woese l'a montré avec brio. En partant d'ARN ribosomiques de maïs issus de la mitochondrie, du chloroplaste et du cytoplasme des cellules (donc purement eucaryote), il a montré que dans sa phylogénie, l'ARN ribosomique mitochondrial se plaçait dans les alpha-protéobactéries et l'ARN ribosomique des chloroplastes dans les cyanobactéries. Cela signifiait que les mitochondries et les chloroplastes étaient des vestiges de bactéries anciennes. Woese a donc fait là une découverte fantastique : la cellule eucaryote est chimérique.

PLS

Que s'est-il passé ensuite ?

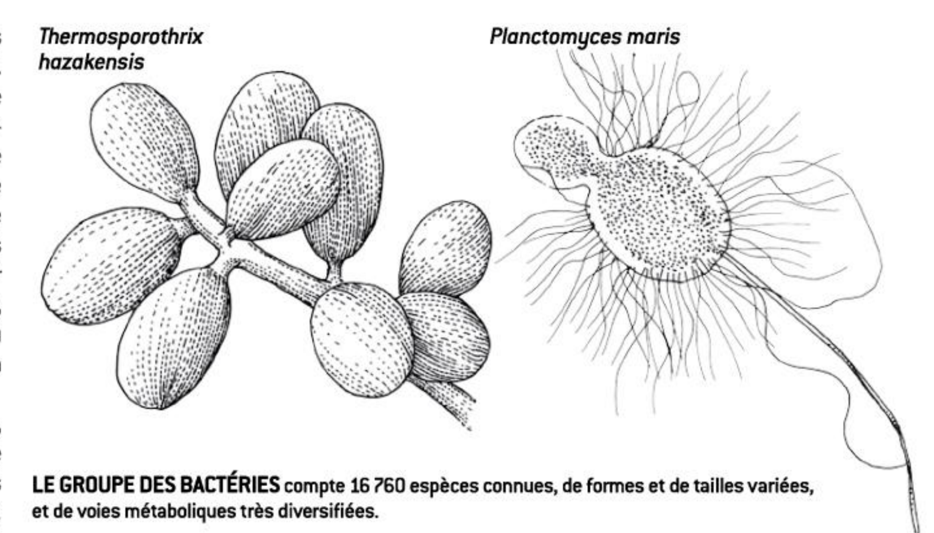
H. L. G. : Des biologistes moléculaires tels que Ford Doolittle, de l'université Dalhousie, au Canada, se sont aussi aperçus, en comparant les séquences des génomes des chloroplastes et des mitochondries avec celles de leurs bactéries sources et des cellules eucaryotes qui les hébergent, qu'il y a aussi eu exportation, vers le noyau des cellules, de nombre de gènes des chloroplastes et des mitochondries. Tout d'un coup, la vision s'est élargie : le génome eucaryote était encore plus chimérique qu'on ne le pensait !

À ce moment-là, les biologistes ont eu l'impression d'avoir résolu un problème, mais pas pour

longtemps. Une multitude de génomes entiers de bactéries et d'archées ont été séquencés. Quand on a comparé le génome d'une espèce bactérienne à celui de nombreux clones provenant de celle-ci, on s'est aperçu qu'il existe beaucoup plus de gènes au niveau de l'espèce qu'au niveau de l'organisme. Tout se passe comme si une bactérie comportait d'une part des gènes essentiels – des gènes informationnels clés pour la réplication, la transcription et la traduction – et, d'autre part, des gènes qui changent d'un individu à l'autre, agissant plus sur le métabolisme et la pathogénicité.

Ainsi est apparue une notion ahurissante, qui n'existe pas chez les eucaryotes *a priori* : le pangénome – l'ensemble de ces gènes changeants *(voir l'article de Bianca Sclavi et John Herrick, pages 34 à 41)*. Cette notion contient celle de transfert horizontal, c'est-à-dire d'échanges de gènes entre organismes. L'idée existait déjà pour les chloroplastes et les mitochondries, mais tout à coup, on se rendait compte que ce phénomène se produit peut-être en permanence. Comment se font ces transferts horizontaux ? *Via* les virus, probablement, ou au moins en grande partie. Les virus sont ainsi de retour dans l'histoire du vivant...

La notion de transfert horizontal a amené à penser le vivant en termes non plus de phylogénie, mais de réseau. On a commencé à comprendre pourquoi trouver une racine à l'arbre du vivant de Woese était impossible : on imaginait que les gènes étaient obtenus par descendance, par transfert vertical, alors que sans doute beaucoup provenaient de transferts horizontaux. L'arbre du vivant cachait en fait une forêt.



LE GROUPE DES BACTÉRIES compte 16 760 espèces connues, de formes et de tailles variées, et de voies métaboliques très diversifiées.

PLS

Si l'arbre du vivant est un réseau, peut-on encore l'étudier ?

H. L. G. : Il y a deux écoles. La première considère qu'il est toujours possible de faire une phylogénie des archées et des bactéries : l'idée est que si l'on est capable de repérer les gènes transférés horizontalement, il suffit de les éliminer et de ne garder que les gènes informationnels, qui ont beaucoup plus de chance d'être transmis verticalement. C'est alors ceux-là que l'on utilise pour faire une phylogénie, sans être brouillé par les gènes transmis horizontalement. C'est ce que font par exemple Céline Brochier-Armanet à l'université Lyon-1 ou Simonetta Gribaldo à l'institut Pasteur.

L'autre école est celle de Bill Martin, de l'université de Düsseldorf, en Allemagne, que résume bien le titre d'un article qu'il a publié en 2006, *The tree of one percent* (L'arbre de 1%). Si vous enlevez tous les gènes que vous pensez transmis horizontalement, vous ne gardez que 1 % du génome et vous construisez votre phylogénie avec 1 % des gènes. Est-ce vraiment raisonnable ? L'idée est de dire que les phylogénies ne tiennent pas la route. Les arbres que l'on construit sur les archées ou les bactéries servent à faire une classification, mais pas une phylogénie. Ils ne reflètent pas l'histoire puisque celle-ci est plus compliquée. Il faut utiliser les réseaux.

PLS

Concrètement, comment étudie-t-on les réseaux ?

H. L. G. : Ce champ d'étude mêle trois domaines : la biologie moléculaire pour collecter des génomes à comparer, la bio-informatique pour la gestion des données et les mathématiques pour l'interprétation. Il a explosé avec le séquençage à haut débit. La biologie moléculaire a engrangé beaucoup de séquences de gènes et d'ARN à la fin des années 1980 et au début des années 1990, mais à l'époque, tout était encore fait à la main. Puis, dans les années 1990, on a commencé à avoir des génomes entiers, notamment le génome humain à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Aujourd'hui, obtenir le génome d'une bactérie ne coûte que 1 000 euros. D'énormes quantités de séquences sont ainsi engrangées. Dans notre laboratoire, par exemple, Philippe Lopez et Éric Bapteste traitent ainsi des millions de séquences. Il y a quelques années, le goulet d'étranglement était l'obtention des séquences, maintenant c'est le traitement de l'information, tant son volume est grand.

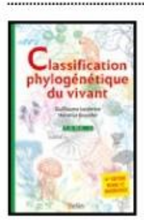
L'interprétation des données, quant à elle, n'est pas plus simple. Elle fait appel à l'étude des réseaux d'un point de vue mathématique, notamment à la théorie des graphes. Il s'agit d'un domaine extrêmement ardu des mathématiques, aussi les biologistes travaillent-ils avec des mathématiciens purs. Le domaine n'avance pas vite, mais il rassemble une communauté de plus en plus importante de chercheurs, notamment canadiens, américains, irlandais, anglais et allemands.

PLS

Qu'a apporté cette notion de réseau ?

H. L. G. : Elle a montré que la vie est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait. Le point clé est que les transferts horizontaux continuent toujours à se produire. Cela change complètement la vision des microorganismes. Si vous imaginez des archées dans les sédiments marins ou ailleurs, il faut les penser avec des échanges de gènes. Les chercheurs essayent ainsi de tirer des enseignements de ces échanges actuels pour reconstituer une histoire des bactéries et des archées. L'idée est la suivante : si les transferts horizontaux sont aussi importants aujourd'hui, ils l'étaient certainement davantage auparavant. Cette idée a permis de clarifier notre compréhension des eucaryotes.

▪ POUR EN SAVOIR PLUS



G. Lecointre et H. Le Guyader, **Classification phylogénétique du vivant**, Belin, 2016.

Entièrement revue, cette quatrième édition apporte la vision que l'on a actuellement de l'ensemble du vivant. Elle fait notamment la part belle aux microorganismes et aux débats qu'ils suscitent depuis l'avènement de l'ère génomique.

Maintenant que l'on regarde les génomes entiers d'eucaryotes, d'archées et de bactéries, on comprend que les génomes eucaryotes comportent des gènes provenant d'archées, d'autres de bactéries. Les gènes de type archée sont surtout importants pour la réplication, la transcription et la traduction, et proviennent d'un groupe particulier d'archées, le superphylum TACK. On découvre aussi que des gènes impliqués dans la dynamique du squelette des cellules eucaryotes sont également chez les archées. L'exploration de ces gènes provenant d'archées et de bactéries a conduit à l'idée que l'eucaryote serait une fusion d'au moins une archée et une bactérie, lesquelles ont ensuite formé un organisme qui a été capable d'accepter une mitochondrie et un chloroplaste. Une chimère avant la chimère, en somme.

De plus, on s'aperçoit que les gènes des archées et des bactéries sont très différents. L'idée actuelle est donc que les phylums de ces deux domaines sont sortis d'une soupe de progénotes de façon indépendante et qu'ils n'ont jamais eu d'ancêtre commun. Ils se sont individualisés dans ce monde où il y avait déjà des transferts horizontaux, puis les eucaryotes ont émergé d'une chimère d'archées et de bactéries, sans doute plus proche des archées que des bactéries puisqu'ils comportent plus de gènes d'archées. C'est l'idée de Bill Martin, Ford Doolittle, Philippe Lopez et Éric Bapteste, par exemple.

PLS

La notion de réseau aide-t-elle à dater ces événements ?

H. L. G. : Le réseau des premiers microorganismes, les échanges de gènes, apportent des possibilités statistiques fantastiques qui pourraient expliquer une découverte récente. Il y a quelques mois, une équipe australienne a mis en évidence des traces de vie remontant à 3,7 milliards d'années, alors que les plus anciennes connues jusqu'alors dataient de 3,2 milliards d'années. Il y a 3,7 milliards d'années, cela ne faisait *grosso modo* que quelques centaines de millions d'années que la Terre était devenue habitable. À l'échelle géologique, tout se passe comme si la vie est apparue dès que les conditions physicochimiques d'apparition de la vie ont été réunies sur Terre. Les échanges de gènes pourraient expliquer une telle rapidité.

PLS

La notion de réseau a-t-elle aussi modifié notre vision des organismes macroscopiques et de leur évolution ?

H. L. G. : En effet, diverses études visent à pousser la notion de réseau microbien jusqu'au bout, à appliquer l'outil réseau à d'autres échelles. Cet outil est déjà utilisé par les écologues pour étudier les écosystèmes. Éric Bapteste, par exemple, cherche à l'utiliser pour relier des niveaux d'organisation différents – des groupes de gènes et des organismes, des groupes de gènes et des communautés, etc. – et pour essayer de voir comment ces interactions et ces échanges se produisent dans le vivant.

PLS

Les études récentes sur le microbiote, l'ensemble des microorganismes d'un environnement, par exemple l'intestin, descendent-elles de cette idée de réseau ?

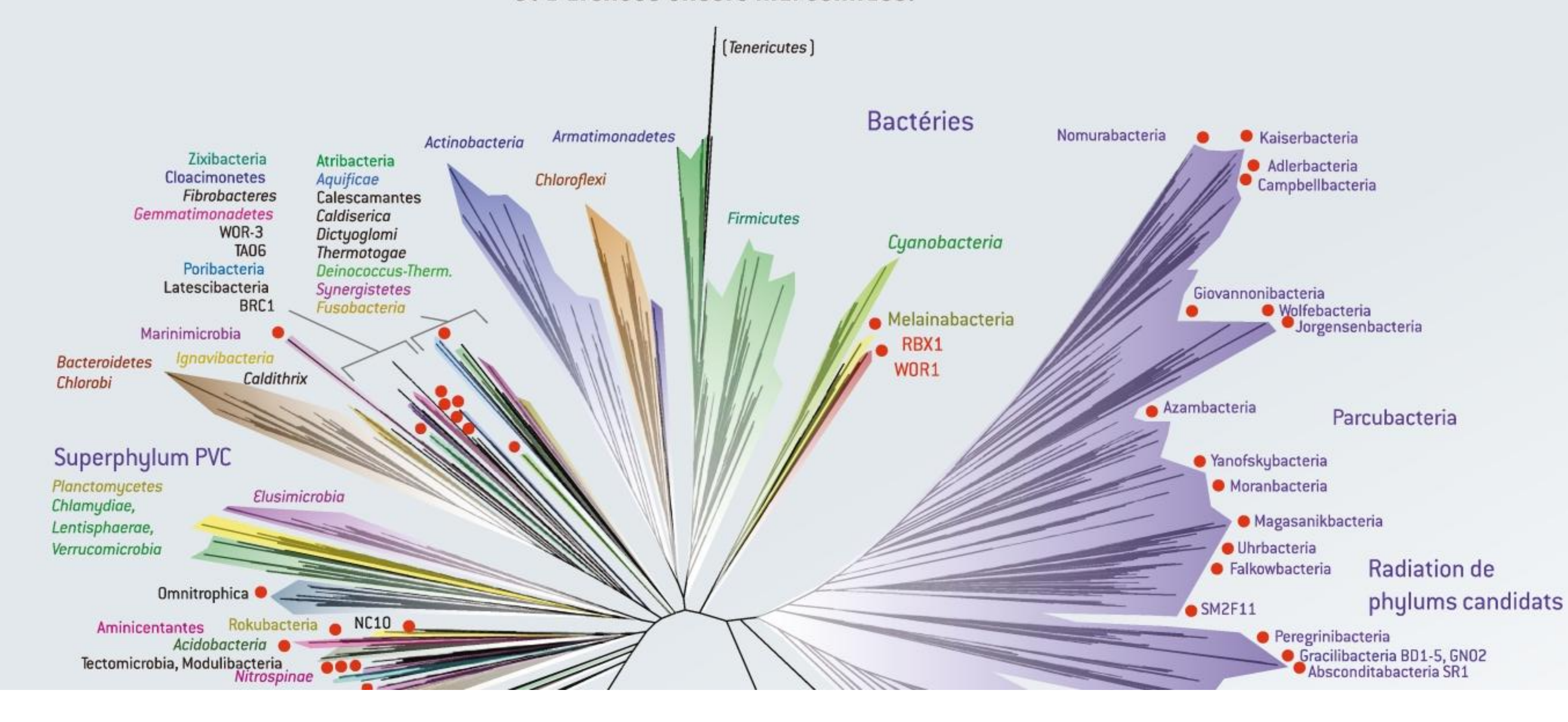
H. L. G. : Au départ, étudier le microbiote consistait à déterminer quels organismes le composaient : on séquençait les ARN de l'échantillon et on déterminait les organismes associés. C'est le principe de la métagénomique : vous séquencez le génome total d'un échantillon – une poignée de terre, une goutte d'eau de mer, un extrait de salive – et vous l'examinez de façon exhaustive. Cela a permis de mettre en évidence des organismes que l'on ne connaissait pas, car on ne pouvait pas les cultiver. On s'est ainsi aperçu que l'on n'arrivait à cultiver qu'un très faible pourcentage des bactéries qui existent dans la nature.

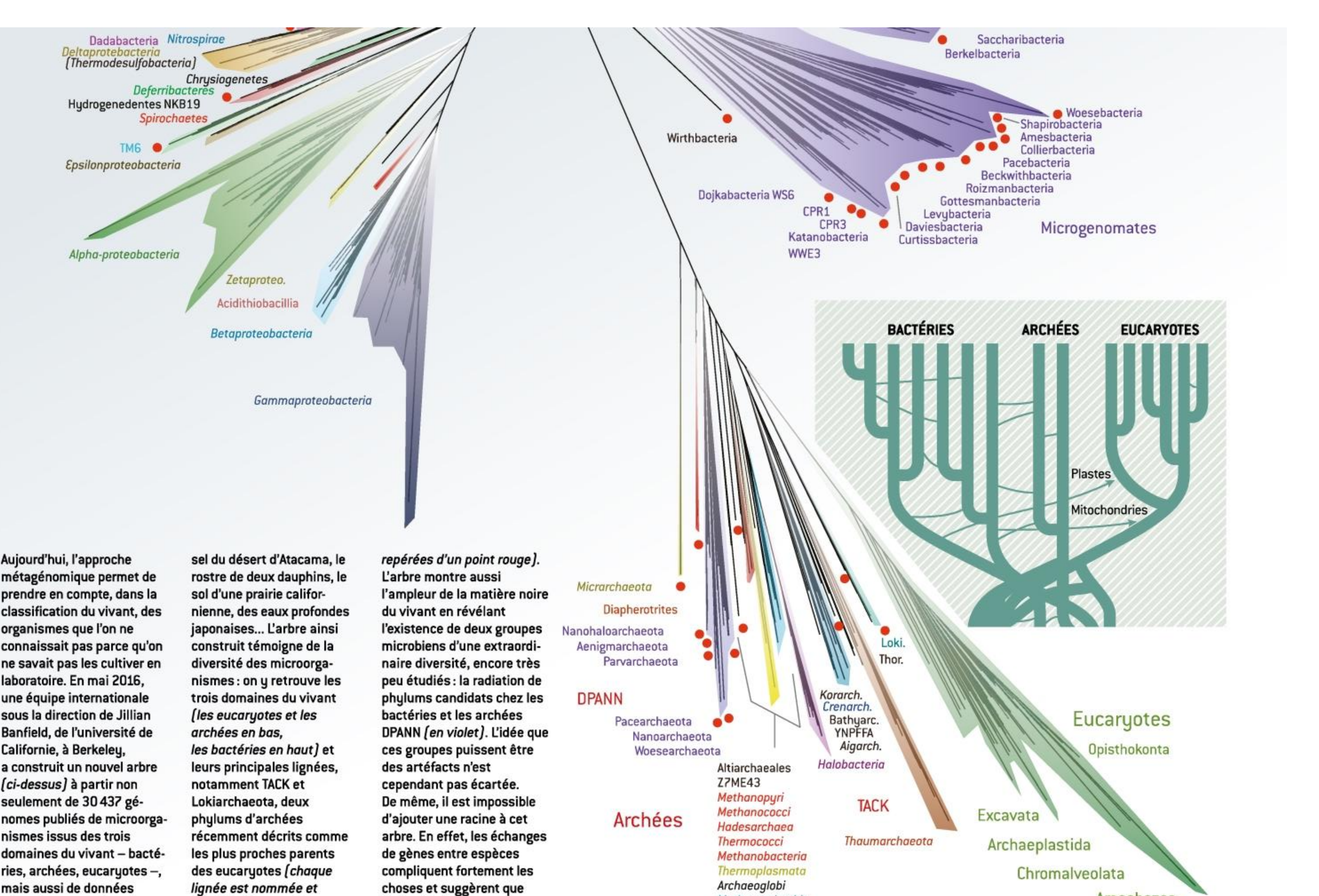
Mais on se rend compte à présent qu'il existe des échanges de gènes au sein des microbiotes, et qu'il faut les voir en réseau. Il ne s'agit pas juste d'une juxtaposition de bactéries, mais d'une communauté dont les membres interagissent constamment. D'où l'idée que si cette communauté n'est pas « stable », des dérèglements peuvent survenir, qu'il s'agisse d'obésité *(voir l'article de Joël Doré et ses collègues, pages 54 à 59)* dans le cas du microbiote intestinal ou de maladies des plantes *(voir l'article de Stéphane Uroz et ses collègues, pages 74 à 79)*. ■

Propos recueillis par Marie-Neige CORDONNIER

La matière noire du VIVANT

Un nouvel arbre du vivant construit à partir de l'étude des génomes de plus de 3 000 espèces de microorganismes a révélé l'existence d'une grande diversité de bactéries et d'archées encore mal connues.





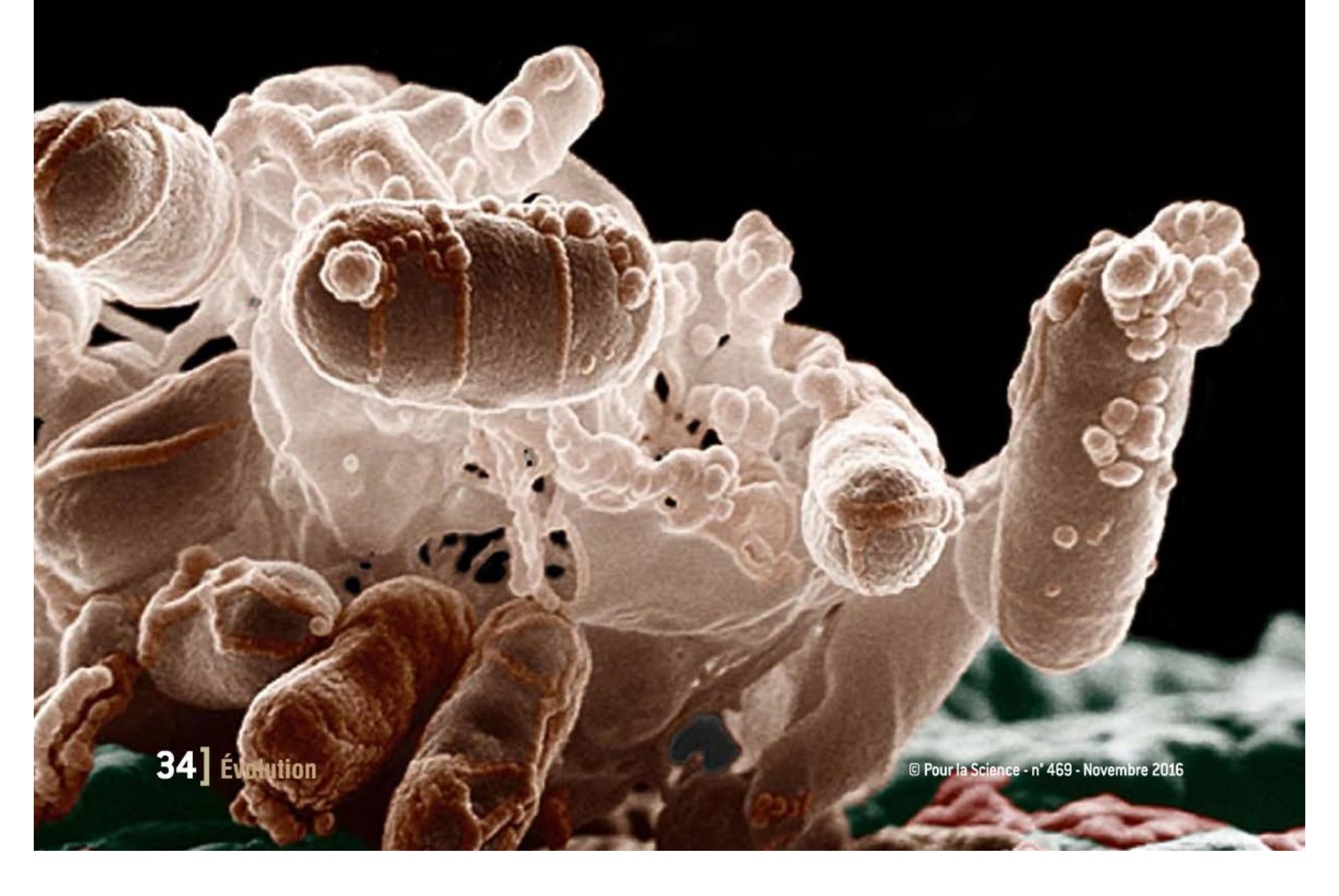
Aujourd'hui, l'approche métagénomique permet de prendre en compte, dans la classification du vivant, des organismes que l'on ne connaissait pas parce qu'on ne savait pas les cultiver en laboratoire. En mai 2016, une équipe internationale sous la direction de Jillian Banfield, de l'université de Californie, à Berkeley, a construit un nouvel arbre *(ci-dessus)* à partir non seulement de 30 437 génomes publiés de microorganismes issus des trois domaines du vivant – bactéries, archées, eucaryotes –, mais aussi de données génomiques sur plus de 1 000 autres jamais cultivés, obtenus à partir d'environnements variés : une croûte de sel du désert d'Atacama, le rostre de deux dauphins, le sol d'une prairie californienne, des eaux profondes japonaises... L'arbre ainsi construit témoigne de la diversité des microorganismes : on y retrouve les trois domaines du vivant *(les eucaryotes et les archées en bas, les bactéries en haut)* et leurs principales lignées, notamment TACK et Lokiarchaeota, deux phylums d'archées récemment décrits comme les plus proches parents des eucaryotes *(chaque lignée est nommée et repérée d'une couleur arbitraire. Celles qui sont bien caractérisées sont en italique, les autres sont repérées d'un point rouge)*. L'arbre montre aussi l'ampleur de la matière noire du vivant en révélant l'existence de deux groupes microbiens d'une extraordinaire diversité, encore très peu étudiés : la radiation de phylums candidats chez les bactéries et les archées DPANN *(en violet)*. L'idée que ces groupes puissent être des artéfacts n'est cependant pas écartée. De même, il est impossible d'ajouter une racine à cet arbre. En effet, les échanges de gènes entre espèces compliquent fortement les choses et suggèrent que l'arbre du vivant aurait en fait plusieurs racines et des passerelles entre les branches *(médaillon)*...

Tiré de L. A. Hug et al., Nature Microbiology, vol. 1, 16048, 2016 ; médaillon : d'après B. F. Smets et T. Barkay, Nature Reviews, vol. 3, pp. 675-678, 2005.

Microorganismes : une évolution collective

Bianca Sclavi et John Herrick

Les récentes avancées des techniques de séquençage de l'ADN donnent désormais accès à des génomes entiers d'organismes. Leur analyse a radicalement changé notre vision de la diversité des microorganismes et de leur évolution.



CET AMAS DE COLIBACILLES *(Escherichia coli)*, vu en microscopie électronique, révèle la forme en cylindres oblongs des individus de cette famille de bactérie. Très commune dans la flore intestinale aérobie des mammifères, cette famille de bactéries est constituée surtout de souches inoffensives et de quelques souches pathogènes. Ces bactéries vivraient avec nous depuis l'aube de l'évolution.

L'ESSENTIEL

- **Le séquençage d'ADN à haut débit a révélé la diversité insoupçonnée des bactéries et des archées.**
- **Les eucaryotes, ou organismes à cellules dotées d'un noyau, sont issus de l'endosymbiose d'une bactérie avec une cellule procaryote proche des archées.**
- **Beaucoup de gènes sont capables de sauter d'une cellule à l'autre, de même espèce ou pas.**
- **Ces gènes sauteurs sont au fondement de la capacité des bactéries et des archées à s'adapter et à évoluer.**

Qui a vécu sur Terre en premier ? Les procaryotes ! Ces organismes constitués d'une seule cellule dépourvue de noyau – les bactéries et les archées – ont été les seuls habitants de notre planète pendant presque un milliard d'années. Les eucaryotes unicellulaires, qui ont un noyau dans leur cellule, sont apparus bien après, peut-être il y a quelque deux milliards d'années.

Selon toute vraisemblance, la cellule eucaryote est issue de l'intégration de cellules procaryotes dans une autre, un événement appelé endosymbiose. Une fois intégrés au sein d'une cellule, ces procaryotes internes ont continué à évoluer pour devenir des organites, c'est-à-dire des composants de la cellule qui accomplissent certaines fonctions, notamment la production d'énergie. C'est cette machinerie cellulaire qui a rendu les eucaryotes capables d'investir de nombreux milieux inaccessibles aux procaryotes et, ensuite, de participer à la formation des organismes multicellulaires complexes.

Pour autant, les eucaryotes multicellulaires s'entourent de nombreux microorganismes et en contiennent. Cette interaction intime joue-t-elle un rôle dans l'évolution ? Nous venons de faire des progrès majeurs dans l'élucidation de cette question. D'une part, une nouvelle description de l'incroyable diversité des procaryotes fournit de nouveaux indices sur les liens de parenté entre procaryotes et eucaryotes. D'autre part, nous avons compris que les populations d'unicellulaires procaryotes ont évolué en partageant des gènes et qu'elles utilisent cet échange d'information génétique pour continuer à évoluer avec notre corps.

Très tôt, les humains ont su que les animaux et les végétaux changent de forme pour s'adapter, ce qu'ils ont mis à profit en en domestiquant certains. Pour élaborer la théorie de l'évolution, Charles Darwin est justement parti des connaissances ancestrales acquises sur la sélection : le concept de « sélection naturelle » traduit l'idée que l'organisme mieux adapté à son environnement survit et se reproduit plus facilement. La théorie de l'évolution a d'abord été naturaliste, procédant de la comparaison minutieuse entre les formes vivantes actuelles ou fossiles. Elle le reste aujourd'hui, mais à une nouvelle échelle, car les progrès immenses de la microscopie et de la biologie moléculaire permettent désormais d'envisager une classification des organismes à partir d'observations faites au niveau cellulaire et moléculaire, notamment grâce au séquençage de l'ARN et de l'ADN.

Des indices précieux sur les liens de parenté entre organismes sont en effet transmis par l'ADN depuis l'aube de la vie. Leur exploitation a commencé dès les années 1970, lors des débuts du séquençage de l'ADN. Le microbiologiste américain Carl Woese et des collègues ont alors proposé de subdiviser les procaryotes en « archées » et en « bactéries », alors que, jusque-là, on les confondait sous le nom unique de « bactéries ».

Depuis ces années pionnières, les chercheurs ont séquencé toujours plus de gènes, même si le processus restait coûteux et lent. Cela a changé vers 2006-2007 : les coûts du séquençage se sont mis à plonger si vite que l'on a pu commencer à séquencer de façon routinière des génomes entiers. Environ 30 000 génomes sont aujourd'hui enregistrés dans des bases de données partagées.

À la recherche du métagénome

Or l'une des méthodes de séquençage – le séquençage à haut débit – permet de lire en une passe et à faible coût les millions de fragments d'ADN se trouvant dans un échantillon d'eau de mer, de terre de jardin, d'extrait intestinal, de sédiment de source hydrothermale... Les bio-informaticiens ont mis au point des algorithmes exécutés sur des calculateurs massivement parallèles (de nombreux processeurs travaillent simultanément) afin de superposer et raccorder toutes les séquences (on superpose les parties communes) et ainsi réassembler des génomes entiers. Ces techniques de séquençage rapide sont très sensibles et fonctionnent avec des échantillons pauvres en matériel génétique, voire ne contenant que celui d'une unique cellule… L'assemblage de tous les rubans d'ADN contenu dans un échantillon produit son « métagénome », c'est-à-dire le génome global de tous les organismes présents.

On comprend aisément que le séquençage à haut débit rende possible l'identification par l'ADN de souches de microorganismes impossibles à isoler et à cultiver en laboratoire, ce qui ne peut qu'élargir nos vues sur la diversité de la vie. C'est

ce que viennent de faire Jill Banfield et ses collègues, de l'université de Californie à Berkeley, dans une étude publiée en mai 2016. Après avoir établi les métagénomes contenus dans des échantillons tirés d'endroits aussi divers que le sol d'un pré, la bouche d'un dauphin ou encore les étangs d'eau chaude jouxtant les geysers volcaniques, ils ont décrit pas moins d'un millier de nouvelles espèces.

Ces résultats ont changé l'« arbre de la vie », la représentation arborescente issue du célèbre *tree of life* imaginé par Darwin où les liens de parenté entre espèces sont représentés par des segments – des « branches ». Les résultats de Jill Banfield montrent que des familles de bactéries auparavant inconnues dotent l'arbre de la vie d'une nouvelle branche *(voir la figure ci-dessous)*. Or, à elles seules, ces familles représentent autant de biodiversité que l'ensemble des bactéries déjà décrites !

Ces nouvelles bactéries ont de tout petits génomes, contenant moins de gènes que les bactéries mieux connues. Cela indique qu'elles vivent probablement à proximité d'autres organismes qui leur fournissent la protection et les nutriments qu'elles ne peuvent se procurer seules. S'agit-il là du type de mode de vie qui a facilité, voire provoqué, les endosymbioses à l'origine des eucaryotes ?

Les procaryotes vivant dans des conditions qui seraient mortelles pour beaucoup d'autres organismes – les extrémophiles – sont l'exemple même d'organismes difficiles à cultiver en laboratoire. Le plus souvent, il s'agit d'archées, qui se sont adaptées à des températures de 60 °C, voire 100 °C, à des concentrations en sel ou en acide très élevées, ou encore aux pressions énormes régnant près des fonds océaniques et en l'absence d'oxygène.

Le séquençage génomique à haut débit a mis au jour des centaines de nouvelles espèces de telles archées, et leurs gènes livrent des indices sur la nature des mécanismes qui leur ont permis de s'adapter à des conditions extrêmes. L'étude de ces mécanismes est très intéressante dans le cadre de la quête des origines de la vie, tant la Terre était un endroit peu hospitalier pour la vie il y a deux milliards d'années.

Quoi qu'il en soit, l'étude des extrémophiles a révélé que les eucaryotes sont bien plus proches des archées qu'on ne le pensait, et c'est là déjà un résultat très important *(voir l'entretien avec Simonetta Gribaldo, page 38)*.

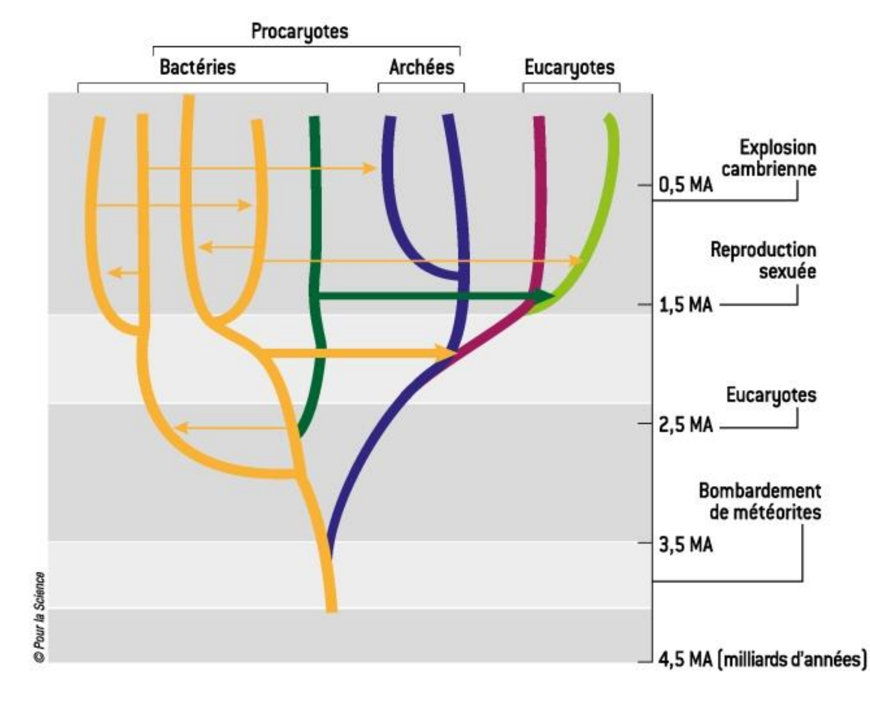
LES AUTEURS





Bianca SCLAVI dirige une équipe de recherche sur les interactions ADN-protéines au Laboratoire de biologie et de pharmacologie appliquée, à l'École normale supérieure de Cachan.

John HERRICK enseigne la biologie des génomes à l'université Simon Fraser, au Canada.



CET ARBRE DE LA VIE revu et simplifié traduit le fait que les eucaryotes, dont nous faisons partie, ne représentent qu'une minuscule partie de la biodiversité, tandis que les archées et les bactéries en représentent la plus grande part. Les eucaryotes seraient issus des archées et des bactéries : ils seraient apparus il y a quelque deux milliards d'années, quand des bactéries ont intégré en leur sein une autre cellule procaryote. Puis une autre endosymbiose analogue aurait apporté à ces eucaryotes primitifs les chloroplastes, et donc la photosynthèse, ce qui aurait donné les végétaux.

Des gènes sauteurs

Les techniques de séquençage à haut débit nous ont aussi donné une nouvelle perspective sur l'évolution des archées et des bactéries. On construit l'arbre de la vie en comparant les versions d'un ou de plusieurs gènes dans différentes espèces. Aussi, il n'est pas étonnant que depuis les années 1970 les arbres de la vie se soient succédé, à mesure que l'on séquençait davantage de gènes de davantage d'espèces. Or, régulièrement, on a produit pour le secteur des procaryotes (bactéries et archées) des arbres très dissemblables.

Cette constatation nous a révélé qu'un gène peut très bien ne pas avoir la même histoire évolutive que les autres appartenant au même génome. Le séquençage de génomes entiers a non seulement confirmé cela, mais il a aussi révélé à quel point le phénomène est fréquent chez les procaryotes. Comment est-ce possible, alors que l'on pensait que les gènes se transmettaient de génération en génération, c'est-à-dire « verticalement », de cellule mère à cellule fille, à travers les milliers et les millions d'années ?

Manifestement, cette règle ne tient plus chez les procaryotes. De fait, la

comparaison des génomes d'un grand nombre d'espèces a mis en évidence des gènes ayant tendance à « sauter » entre cellules de même espèce ou d'espèces différentes, notamment de bactéries à archées. Il existe ainsi des « gènes sauteurs ».

La prise de conscience de l'existence de tels gènes a de très fortes implications quant à la nature du processus évolutif : celui-ci ne saurait être seulement arborescent (produire un arbre de vie), mais résulterait aussi de flux géniques à chaque génération : des transferts de gènes entre espèces que l'on qualifie d'« horizontaux ». Dans certains cas, ces transferts horizontaux entraînent l'acquisition de nouveaux gènes et, ainsi, de nouvelles fonctions ; dans d'autres cas, le transfert apporte un gène déjà présent dans le génome, ce qui peut se traduire par des innovations dues à la redondance des fonctions.

Des entretoises dans l'arbre de la vie

Ainsi, s'agissant des immenses branches maîtresses correspondant aux archées et aux bactéries, l'arbre de la vie est bien étrange, puisqu'on y trouve de très nombreuses « entretoises » reliant les branches entre elles, tandis que la définition même d'espèce devient problématique *(voir la figure page 36)*. En fait, il semble que la structure arborescente de l'arbre de la vie ne garde sa pertinence que sur la branche eucaryote. S'agissant des embranchements dominants des archées et des bactéries, il faut désormais considérer la filiation des gènes en plus de celle des espèces. On nomme pangénome l'ensemble des gènes qui peuvent être échangés entre espèces procaryotes.

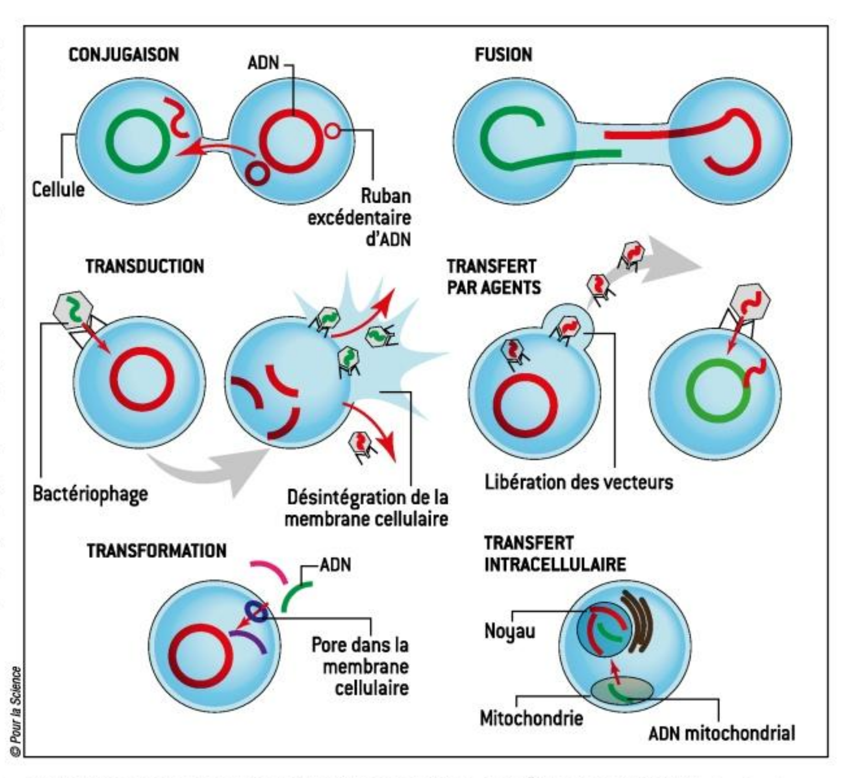
Une comparaison avec un téléphone portable moderne peut nous aider à saisir la situation. Avec le génome, tout se passe comme lorsqu'on nous livre un téléphone. Ce genre de petit ordinateur portable est livré avec des applications de base permettant de téléphoner, de prendre ses rendez-vous, de gérer un agenda, d'envoyer des textos, de surfer sur Internet, d'avoir l'heure, etc. Il peut aussi progressivement s'enrichir de nouvelles applications, comparables à des gènes sauteurs, qui lui confèrent de nouvelles fonctions utiles à son utilisateur.

Le premier avantage de ce partage est que chaque cellule n'a pas besoin de stocker tous les gènes existant dans la communauté, tandis qu'il y aura toujours dans la communauté bactérienne où elle vit la fraction des gènes éventuellement utiles à la survie de tous. Dès lors, ces gènes nécessaires à l'adaptation à un éventuel changement environnemental pourront être acquis par l'un des mécanismes de « transfert horizontal ».

C'est ce qui explique que certaines souches de bactéries pathogènes, auparavant sensibles aux antibiotiques, ont trouvé dans l'environnement les gènes nécessaires à la survie en présence des molécules thérapeutiques. Par conséquent, ce qui est le plus souvent un avantage pour une bactérie peut devenir un danger pour les organismes complexes.

De même, un microbe jusque-là inoffensif pourra se muer en un agent pathogène par acquisition d'une série de gènes se trouvant dans les « îlots de pathogénicité ». Ces régions du génome ont la particularité de pouvoir sortir en un bloc du génome sous la forme d'un ADN circulaire, ce qui favorise leur maintien en état jusqu'à leur arrivée dans une cellule voisine.

Dès lors, se demande-t-on, quels sont les mécanismes des transferts horizontaux de gènes ? Il en existe plusieurs *(voir la figure ci-dessus)*. Pour protéger les systèmes d'information cellulaires, sont apparus plusieurs mécanismes de reconnaissance et de destruction des séquences d'ADN provenant de sources trop éloignées, par exemple des virus. Rien d'étonnant à ce que les procaryotes aient développé des défenses, car l'expression impromptue d'un gène nouvellement arrivé peut coûter cher en termes d'énergie cellulaire.



PLUSIEURS MODES DE TRANSFERT HORIZONTAL DE GÈNES COEXISTENT. Conjugaison : deux cellules se conjuguent, c'est-à-dire qu'elles établissent un canal temporaire par lequel vont circuler certains des rubans excédentaires d'ADN qui flottent à l'intérieur de leurs cytoplasmes. Fusion : des cellules fusionnent, c'est-à-dire qu'elles ajoutent leurs génomes et forment un nouveau génome plus grand. Transduction : quand un virus – un bactériophage – infecte une bactérie, il se multiplie en la détruisant ; mais il arrive qu'il emporte avec lui des fragments de l'ADN cellulaire, qu'il peut donc transférer à une autre cellule lors d'une nouvelle infection : on parle alors de transduction. Transfert par agents : la cellule produit ses propres agents de transfert de gènes. Transformation : des pores s'ouvrent dans la cellule et laissent pénétrer des rubans d'ADN provenant d'organismes morts. Transfert intracellulaire : des gènes d'une bactérie intégrée dans la cellule (ici une bactérie devenue mitochondrie, comme on suppose que cela s'est produit pour les premières cellules eucaryotes) sont transférés vers le noyau cellulaire.

Lokiarchaeon,
un chaînon manquant entre archées et eucaryotes ?

Entretien avec **Simonetta Gribaldo**



Simonetta GRIBALDO, biologiste de l'évolution, dirige à l'institut Pasteur une équipe étudiant l'évolution des microorganismes et l'arbre du vivant.

Une équipe de chercheurs vient de séquencer le génome d'une lignée d'archées non cultivées vivant dans les sédiments froids et anoxiques entourant le château de Loki, une source hydrothermale située sous l'Atlantique norvégien. Or les chercheurs ont découvert dans le génome de cet organisme nommé *Lokiarchaeon* (de la famille *Lokiarchaeota*) un grand nombre de gènes que l'on ne trouve normalement que chez les eucaryotes. En outre, quand ils ont placé *Lokiarchaeon* dans l'arbre du vivant, ils ont trouvé que cet organisme y apparaît comme le parent le plus proche des eucaryotes. Cette constatation a amené les chercheurs à voir dans *Lokiarchaeon* une forme intermédiaire entre archées et eucaryotes.

POUR LA SCIENCE

Quel est le contexte épistémologique de la découverte des *Lokiarchaeota* ?

SIMONETTA GRIBALDO : L'origine de la première cellule eucaryote est depuis longtemps l'une des grandes questions de la biologie évolutive. Or les chercheurs ont remarqué depuis les années 1970 une très grande similarité entre les mécanismes cellulaires fondamentaux des archées et ceux des eucaryotes : même type de réplication du matériel génétique ou encore de traduction des gènes en protéines… Deux écoles de pensée se sont développées afin de rendre compte de ces ressemblances. Dans la première, on soutient que les eucaryotes et les archées dérivent d'un ancêtre commun, dont la nature reste à déterminer ; dans la seconde, que les eucaryotes seraient véritablement apparentés à une lignée spécifique d'archées. Au cours des dernières années, les résultats de l'exploration de la biodiversité des archées et de l'amélioration des méthodes de reconstruction des liens de parenté au sein du vivant ont plutôt été en faveur du second scénario. Pour autant, la distance évolutive entre archées et eucaryotes demeure très grande, et il reste à comprendre comment et dans quel ordre les traits caractéristiques de la cellule eucaryote – noyau, mitochondrie, phagocytose, compartimentage complexe, etc. – ont émergé.

PLS

Pourquoi *Lokiarchaeon* a-t-il suscité un tel intérêt ?

S. G. : Parce qu'il pourrait représenter le point de départ du processus évolutif qui a mené à la toute première cellule eucaryote. Sa caractérisation peut donc fournir des informations précieuses sur l'origine, il y a deux milliards d'années, de la lignée à laquelle nous appartenons. Par exemple, certains des gènes identifiés dans le génome de *Lokiarchaeon* sont impliqués chez les eucaryotes dans la formation du cytosquelette (polymères conférant de la rigidité à la cellule) et la phagocytose (l'ingestion de particules étrangères). Loin de suggérer que *Lokiarchaeon* est une cellule de type eucaryote capable d'englober d'autres cellules, cette découverte laisse penser que le potentiel génétique qui a servi à développer certains caractères eucaryotes était déjà présent chez les archées.

PLS

Certains chercheurs doutent de ces résultats. Pourquoi ?

S. G. : Le génome de *Lokiarchaeon* a été réassemblé par voie bio-informatique à partir d'un métagénome, c'est-à-dire de l'assemblage de tous les fragments d'ADN provenant d'organismes non cultivés se trouvant dans cet échantillon de sol océanique. Il est donc possible que des gènes d'eucaryotes présents dans le même échantillon aient été introduits



LE GÉNOME DE *LOKIARCHAEON* a été reconstitué à partir d'échantillons de sédiments provenant du château de Loki, une source chaude située à 2 300 mètres de profondeur dans l'Atlantique.

par erreur dans le génome de *Lokiarchaeon*. Les chercheurs qui l'ont reconstruit ont écarté cette crainte en montrant que sur les segments d'ADN séquencés et réassemblés, les gènes de type eucaryote voisinent avec des gènes typiques des archées tout en ne contenant pas d'introns eucaryotes, c'est-à-dire de rubans d'ADN non codant intercalés entre les gènes spécifiques des eucaryotes. Cela dit, reconstruire pour la première fois le génome d'un organisme inconnu définissant une lignée nouvelle est une affaire délicate, de sorte que la possibilité d'un certain degré d'erreur ne peut être totalement écartée.

PLS

Que faire pour mieux nous fixer les idées ?

S. G. : Il va falloir avancer sur plusieurs fronts. D'un côté, il sera important d'essayer d'isoler un membre des *Lokiarchaeota*. Cela permettra d'une part d'obtenir un génome complet et vérifié, d'autre part d'observer ses cellules par microscopie afin de déterminer à quel point elles ressemblent à des cellules eucaryotes, par exemple si elles ont un cytosquelette développé. Il sera aussi essentiel d'obtenir des nouveaux génomes de *Lokiarchaeota* ainsi que de lignées d'archées proches. Cela permettra de mieux définir la présence de gènes eucaryotes chez ces archées, et de préciser les relations de parenté les reliant aux eucaryotes.

PLS

Quelles nouvelles questions poser à ces données, une fois que nous les aurons ?

S. G. : Le portrait de la cellule hôte qui a accueilli la bactérie à l'origine des mitochondries reste énigmatique. S'agissait-il d'une simple cellule d'archée ou d'une forme déjà intermédiaire entre procaryote et eucaryote ? Combien de gènes à l'origine des innovations spécifiques aux eucaryotes proviennent des archées ? Et par ailleurs, quel est le rôle de ces gènes de type eucaryote chez les archées, et pourquoi seulement certaines lignées en contiennent-elles ? Trouvera-t-on une archée encore plus proche des eucaryotes que *Lokiarchaeon* ? Quoi qu'il en soit, nous ne sommes qu'au début d'une grande quête scientifique. Les archées n'ont pas fini de nous surprendre ! ■

Les eucaryotes sont-ils aussi concernés par les sauts de gènes ? Comme nous l'avons déjà dit, la cellule eucaryote est pourvue d'un noyau. Contenant le génome, c'est-à-dire tous les gènes, ce noyau est séparé du cytoplasme par une membrane jouant un rôle fondamental dans la régulation du fonctionnement du génome et de la cellule eucaryote.

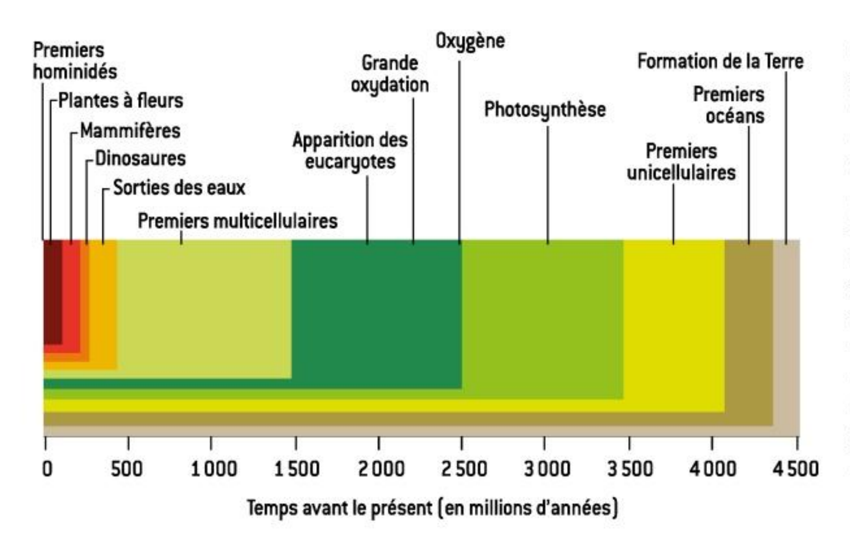
Le noyau cellulaire est par ailleurs l'exemple même de la tendance évolutive vers une compartimentation de la cellule. L'apparition de compartiments à l'intérieur de la cellule a favorisé la spécialisation de complexes enzymatiques qui ont fini par donner des organites. Ces sous-structures cellulaires spécialisées dans certaines fonctions augmentent l'efficacité métabolique et structurelle de la cellule. C'est la compartimentation au sein de la cellule qui explique l'explosion de complexité qui s'est produite chez les eucaryotes il y a environ 1,8 milliard d'années. Cette radiation évolutive a d'abord produit des organismes unicellulaires eucaryotes, tels que les amibes et levures, et enclenché l'évolution vers les eucaryotes multicellulaires.

L'apparition de compartiments à l'intérieur de la cellule a augmenté l'efficacité métabolique et structurelle

Or le fonctionnement de ces structures cellulaires plus complexes requiert davantage d'énergie. Celle-ci est produite par des organites qui ont sans doute des origines endosymbiotiques. En effet, à l'intérieur de toutes les cellules eucaryotes, il existe des organites ayant leur propre membrane et leur propre génome : les mitochondries. La mitochondrie est spécialisée dans la production de l'adénosine triphosphate (ATP), une molécule qui contient l'énergie chimique à l'origine du métabolisme, nécessaire à la croissance et à la division cellulaire. Cet organite serait le vestige d'une alpha-protéobactérie (un type de bactérie mobile) ingérée par une autre cellule, par phagocytose probablement, ce qui aurait créé une relation mutuellement profitable entre les deux espèces.

Cette relation d'origine écologique aurait ensuite évolué pour devenir physiologique, au point d'entraîner l'apparition puis l'évolution d'une nouvelle branche de la vie, celle des eucaryotes. Comment tout cela a-t-il pu avoir lieu ?

Les mitochondries seraient apparues avec le transfert de la plupart des gènes de l'alpha-protéobactérie vers le génome de son hôte phagocyte *(voir la figure page 37)*. Ce transfert de type horizontal, accompagné de la perte des gènes ne conférant pas un avantage sélectif, aurait entraîné une réduction de la taille et de la complexité du génome mitochondrial, qui est passé de 1 600 gènes dans l'alpha-protéobactérie



LES HISTOIRES DE LA TERRE ET DE LA VIE sont résumées ci-dessus par quelques étapes essentielles : soit des événements géologiques fondateurs pour le milieu de vie qu'est la Terre, soit des innovations majeures apparues dans le monde vivant. Il apparaît que la vie a été très longtemps uniquement bactérienne et qu'elle est presque aussi ancienne que la Terre.

ancestrale à environ 67 dans la mitochondrie moderne. Conséquence : l'asservissement de l'alpha-protéobactérie et son incorporation comme organite dans la cellule eucaryote.

Le transfert des gènes bactériens vers le génome du noyau eucaryote s'explique par un taux de mutations supérieur dans le génome bactérien, comparé au génome nucléaire, dont la stabilité dans le temps est essentielle pour l'héritage de l'information génétique. Cette stabilité a rendu avantageux le transfert de la plupart des gènes mitochondriaux vers le génome nucléaire. Ce type de transfert horizontal de gènes s'est probablement produit plusieurs fois au cours de l'évolution des eucaryotes.

Même si les transferts de gènes horizontaux chez les eucaryotes sont rares, ils jouent un rôle évolutif significatif. Même si chez les bactéries, environ 80 % des gènes ont été acquis par transfert horizontal, chez les eucaryotes les transferts de ce type restent des événements très anciens et dont l'ampleur est difficile à estimer. On trouve cependant des exceptions chez des espèces dont les œufs sont exposés à des microorganismes, ce qui est le cas de différents insectes, vers, poissons ou plantes. Toutefois, chez ces eucaryotes, les transferts horizontaux de gènes se limitent à un ou deux gènes par espèce, qui apportent un avantage bien spécifique.

L'observation que des gènes provenant de différentes branches de l'arbre de la vie font partie des génomes eucaryotes a bouleversé l'idée reçue suivant laquelle l'évolution des eucaryotes, et en particulier celle des animaux, procède exclusivement par transmission verticale des mutations et par des remaniements génétiques au cours de la reproduction. Or c'est cette idée reçue qui est compatible avec l'arbre de la vie tel que l'a imaginé Darwin, où les diverses branches proviennent d'un seul tronc commun. En réalité, l'arbre phylogénétique des plantes et des animaux ressemble, surtout à sa base, plutôt à une sorte de vigne buissonnante imbriquant et reliant les trois grandes branches du vivant *(voir la figure pages 32-33)*. Les mécanismes de ces transferts génétiques latéraux restent à préciser.

D'autres voies de transfert horizontal ?

Lors de l'évolution des plantes et des animaux, certains compartiments de ces organismes, tels que les systèmes digestif et reproductif, ont été colonisés par des communautés étendues de bactéries et de champignons (entre autres). Les plantes et les animaux vivent en symbiose avec ces microbiotes, qui leur donnent plusieurs avantages, notamment sur le plan immunitaire et digestif. Le transfert horizontal des gènes est particulièrement important au sein des microbiotes, qui évoluent ainsi en réponse aux conditions environnementales offertes par l'organisme hôte.

Réciproquement, le transfert de gènes au sein des microbiotes peut aussi faciliter l'adaptation de l'organisme hôte à un environnement incertain et fluctuant. Ainsi, un transfert des gènes entre un parasite microbien des algues et une bactérie du microbiote intestinal caractéristique de la population japonaise a favorisé la digestion des algues par les Japonais. Le transfert des gènes et son rôle dans l'évolution des eucaryotes existent donc à deux échelles : au niveau cellulaire par l'endosymbiose et au niveau du microbiote par la symbiose entre l'organisme et les microbes qu'il héberge.

Tout ce que nous venons d'évoquer montre que, désormais, l'évolution des espèces doit être envisagée en tenant compte de la proximité dans laquelle les formes vivantes ont toujours évolué et continuent à le faire. Cette proximité est particulièrement forte avec les microorganismes, dont nous commençons à peine à connaître l'immense diversité. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

L. A. Hug *et al.*, **A new view of the tree of life**, *Nature Microbiology*, vol. 1, pp. 1-6, 2016.

A. Spang *et al.*, **Complex archea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes**, *Nature*, vol. 521, pp. 173-179, 2015.

N. Shterzer et I. Mizrahi, **The animal gut as a melting pot for horizontal gene transfer**, *Can. J. Microbiol.*, vol. 61, pp. 603-605, 2015.

S. M. Soucy *et al.*, **Horizontal gene transfer : building the web of life**, *Nature Reviews Genetics*, vol. 16, pp. 472-482, 2015.

La cellule virale rouage de la vie

Patrick Forterre

Les virus ne se résument pas aux particules virales que l'on détecte au microscope. Lorsqu'ils infectent une cellule, ils la détournent et en font transitoirement une chimère, qui joue sans doute un rôle clé dans l'évolution.

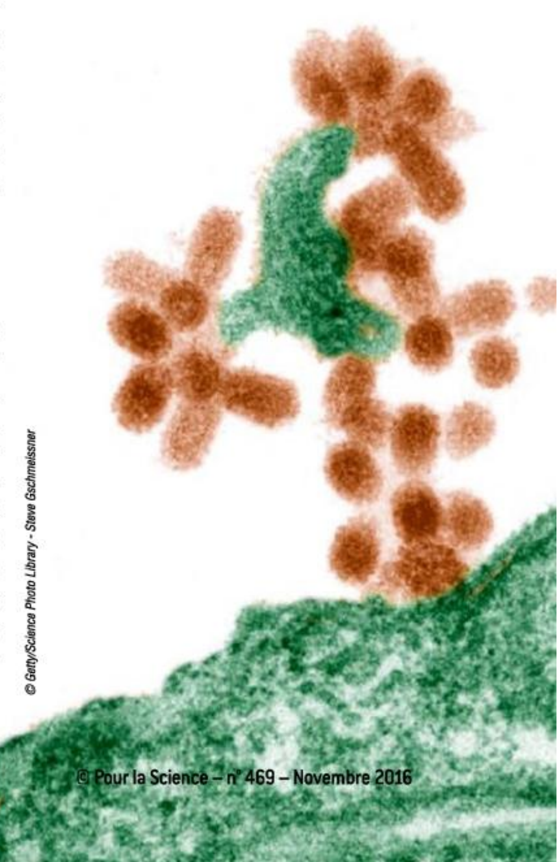
Les virus ont longtemps tenu une place à part en biologie. Si les virologistes étudiaient leur pouvoir infectieux, si les biologistes moléculaires les utilisaient comme outils pour déchiffrer les grands mécanismes du vivant, les évolutionnistes, eux, les laissaient de côté. Longtemps, ils ont considéré les virus comme de simples sous-produits de l'évolution cellulaire, utiles pour modéliser les processus évolutifs, mais négligeables pour ceux qui cherchent à reconstituer l'arbre de la vie. Si le « cycle de vie » des virus était entré dans le vocabulaire des virologistes, la plupart des biologistes portés sur la philosophie de leur discipline ou la recherche de la vie dans l'Univers s'appuyaient sur l'idée que les virus ne sont pas vivants.

Indépendamment de la réponse que l'on peut donner à cette question, difficile comme nous allons le voir, la décision de placer les virus à l'intérieur ou à l'extérieur du monde vivant a toujours eu des implications pratiques importantes. Généralement, les chercheurs partisans des virus « non vivants » ont tendance à se désintéresser de ces derniers dans leurs travaux et à les oublier dans leurs scénarios évolutifs lorsqu'ils retracent l'histoire de la vie sur notre planète. Un certain nombre d'ouvrages universitaires sur l'évolution et sur les origines de la vie font ainsi totalement l'impasse sur les virus. À l'inverse, les chercheurs travaillant sur les virus, particulièrement ceux qui s'intéressent à leur description et à leur rôle dans les écosystèmes, ont tendance à les considérer comme vivants.

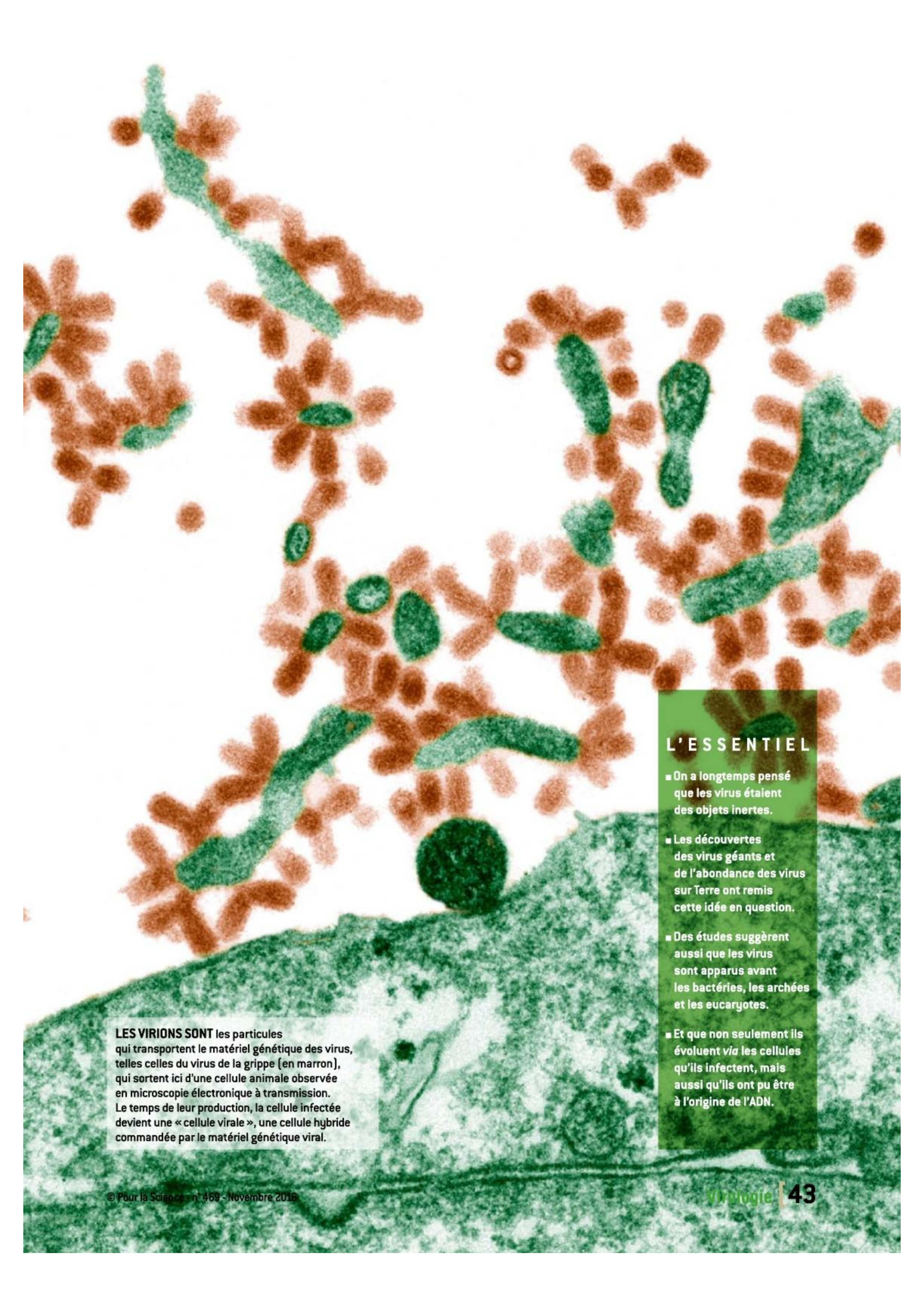
Aujourd'hui, cependant, avec l'avènement de l'écologie virale et la découverte des virus géants, on s'aperçoit que les virus sont beaucoup plus abondants et divers qu'on ne le pensait et qu'on ne peut plus les ignorer. La question de leur appartenance au monde vivant se pose avec d'autant plus d'insistance et fait plus que jamais l'objet de débats passionnants.

Vivants ou non ?

À la fin du siècle dernier, l'idée selon laquelle les virus ne sont pas vivants semblait avoir gagné la partie. Le comité international pour l'étude de la taxonomie virale et son président de l'époque, Marc Van Regenmortel, avaient même officiellement décrété le caractère non vivant des virus. L'argument principal était l'absence de métabolisme spécifiquement viral. Le virus était considéré comme un objet inerte, le rôle actif étant dévolu à la cellule : les virus n'évoluent pas par eux-mêmes, ce sont les cellules qui les font évoluer.



© Getty/Science Photo Library - Steve Gschmeissner



LES VIRIONS SONT les particules qui transportent le matériel génétique des virus, telles celles du virus de la grippe (en marron), qui sortent ici d'une cellule animale observée en microscopie électronique à transmission. Le temps de leur production, la cellule infectée devient une « cellule virale », une cellule hybride commandée par le matériel génétique viral.

L'ESSENTIEL

- On a longtemps pensé que les virus étaient des objets inertes.
- Les découvertes des virus géants et de l'abondance des virus sur Terre ont remis cette idée en question.
- Des études suggèrent aussi que les virus sont apparus avant les bactéries, les archées et les eucaryotes.
- Et que non seulement ils évoluent *via* les cellules qu'ils infectent, mais aussi qu'ils ont pu être à l'origine de l'ADN.

■ L'AUTEUR



Patrick FORTERRE dirige le laboratoire Biologie moléculaire du gène chez les extrêmophiles à l'institut Pasteur, à Paris.

Une vision que l'on pourrait qualifier de cellulocentrisme s'était mise en place, ne reconnaissant les virus qu'au travers de leurs interactions avec les organismes cellulaires : interaction négative lorsque le virus nous rend malade, interaction positive lorsqu'il sert, par exemple, de véhicule pour transférer des gènes entre cellules. Un chauvinisme cellulaire en quelque sorte. Le grand virologiste André Lwoff ayant déclaré que seul un organisme cellulaire pouvait être vivant, nombre de chercheurs avaient relégué les virus à la marge de la biologie, simples complexes de macromolécules plus proches d'un organite cellulaire que d'un quelconque être vivant.

Le débat sur la nature des virus – vivant ou non – a rebondi brutalement au début de ce siècle avec la découverte des virus géants *(voir l'article de Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie pages 50 à 53)*. Il semblait difficile *a priori* de continuer à considérer comme non vivants des « organismes » dont les génomes codent un nombre de protéines bien plus grand que celui codé par certaines petites bactéries ! Les virus géants pouvaient même tomber malades, infectés par d'autres virus, petits ceux-là, les « virophages » ou mangeurs de virus : comment être malade sans être vivant ?

Cependant, les virus géants restaient des virus, complètement dépendants d'un hôte cellulaire pour leur reproduction, incapables de synthétiser leurs propres protéines – des parasites obligatoires absolus. Pour certains chercheurs, la découverte des virus géants ne changeait donc rien à la définition des virus. Ils n'étaient toujours pas des organismes à part entière. Pour d'autres, c'était une révolution conceptuelle qui posait de nouvelles questions. Si les petits virus n'étaient pas vivants alors que les gros le devenaient, où se situait la limite ? Fallait-il distinguer deux catégories de virus ? Cela s'avérait illusoire, car on observe en fait une continuité dans le monde viral, des plus petits virus connus qui ne présentent que deux gènes jusqu'aux plus gros, les Pandoraviridae, qui en comptent plus de 2000. Le débat avait été relancé, mais il était loin d'être clos.

La plus grande partie de **l'information génétique** présente sur notre planète **provient des virus**

Si les virus géants ont fait sensation et la couverture des magazines, d'autres découvertes majeures réalisées entre 1990 et 2010 ont remis en avant les virus de façon complètement indépendante. Tout d'abord, les écologues moléculaires se sont rendu compte de la présence massive des virus (ou plutôt de leurs particules, les virions, je reviendrai sur ce point) dans tous les environnements possibles et imaginables. Il est maintenant avéré que les particules virales sont partout beaucoup plus abondantes que les cellules (d'un facteur pouvant aller de 10 à 100) aussi bien dans les milieux liquides (océans, lacs, fleuves) que dans les biotopes terrestres, des plus chauds aux plus froids. Nous sommes nous-mêmes couverts et remplis de particules virales, qu'il s'agisse de celles produites par les virus parasitant nos cellules, comme les papillomavirus qui recouvrent nos muqueuses, ou de celles que produisent les virus infectant les bactéries de notre microbiote.

Une planète de virus

Au début du XXIe siècle, une conséquence de cette abondance virale dans la nature est devenue évidente lorsque les microbiologistes de terrain ont commencé à séquencer massivement l'ADN de l'environnement. La majorité de cet ADN est d'origine virale. De ce fait, on peut considérer que la plus grande partie de l'information génétique présente sur notre planète provient des virus. On peut même extrapoler en concluant que, de tout temps, du moins depuis qu'ils existent, les virus ont été les principaux responsables de l'apparition et de la dissémination d'information génétique. Comment imaginer dans ces conditions que la majeure partie de l'information génétique, si caractéristique du vivant, soit produite par des organismes non vivants ? Cela semble *a priori* inconcevable. Pour les partisans du cellulocentrisme, il suffit en fait de considérer que ce sont les cellules infectées, et non les virus, qui ont créé toute cette information. Est-ce une position raisonnable ? J'y reviendrai.

Une autre découverte majeure réalisée à la fin des années 1990 a relancé de son côté un autre débat : celui portant sur l'ancienneté des virus et sur leurs liens de parenté avec les cellules. Dans les années 1960-1970, les biologistes moléculaires, qui venaient de révolutionner la biologie, avaient imposé à toute cette discipline la division du monde vivant en deux grands groupes : les eucaryotes (organismes composés de cellules à noyau) et les procaryotes (correspondant à l'époque aux bactéries sur lesquelles ils travaillaient). Cette dichotomie avait

déteint sur la conception du monde viral. Les virus eux-mêmes avaient été divisés en deux grandes catégories, les « vrais » virus, qui infectaient les eucaryotes, et les « bactériophages » mangeurs de bactéries, que tous les biologistes nomment encore phages et non virus. À tel point qu'en tant qu'enseignant, j'ai dû répondre plus d'une fois à cette question récurrente des étudiants : « Mais alors, les phages, ce sont des virus, oui ou non ? »

Dès les années 1980-1990, la dichotomie procaryote/eucaryote avait pourtant été mise à mal avec la découverte, par Carl Woese, Wolfram Zillig, David Prangishvili et leurs collaborateurs, des archées, le troisième domaine du monde vivant, et de leurs virus, dont certains se sont révélés spécifiques de ce domaine, produisant des particules en forme de citron, de bouteille ou de filament se terminant par des pinces de crabe, morphologies jusque-là inconnues chez les virus. La majorité des biologistes s'accrochait toutefois toujours à la dichotomie procaryote/eucaryote. Les archées étant des procaryotes (même si elles sont plus proches des eucaryotes que des bactéries), les virologistes « classiques » affublaient souvent ces nouveaux virus du nom de bactériophage, au grand dam des spécialistes des archées.

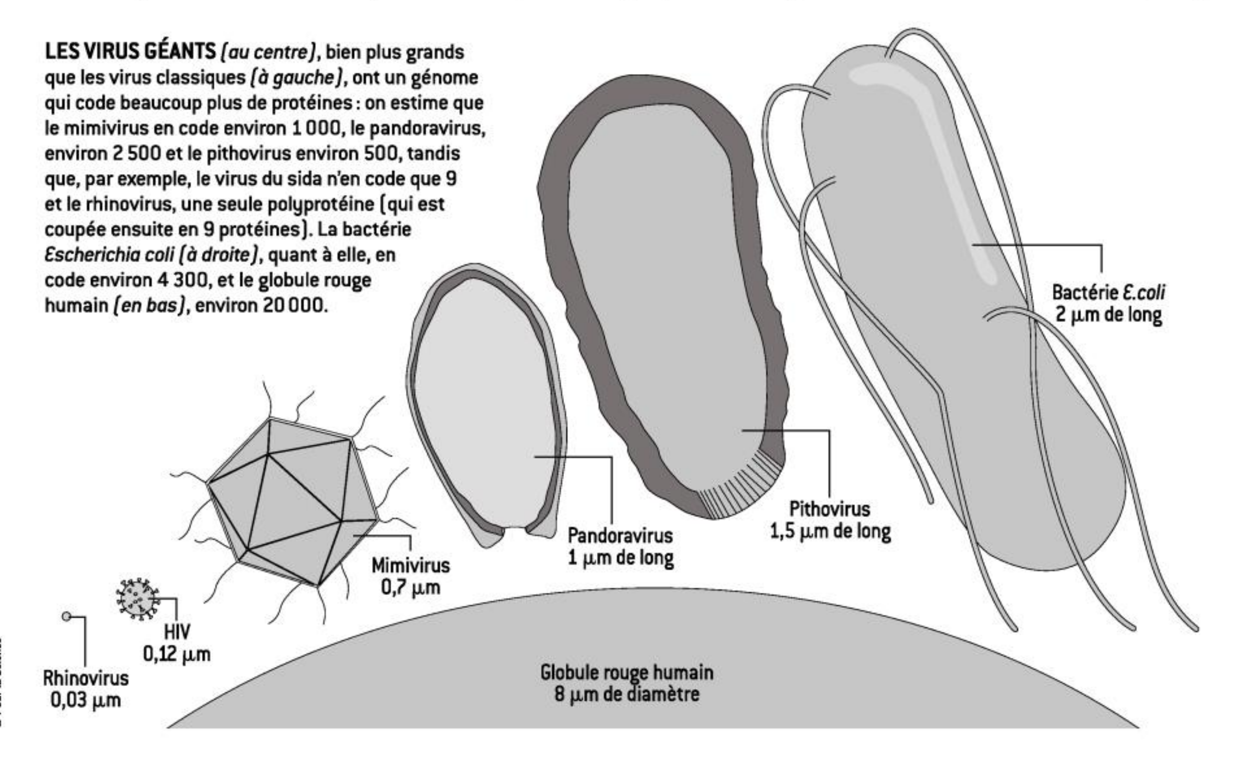
La dichotomie entre phages et virus s'était imposée d'autant mieux qu'elle semblait reposer sur une base scientifique solide. *A priori*, ces deux groupes de virus n'étaient pas apparentés, ils n'avaient pas d'origine commune. Selon la théorie sur l'origine des virus qui s'était imposée dans la seconde moitié du XX[e] siècle, les phages provenaient de fragments de chromosomes d'anciennes bactéries qui étaient devenus autonomes en acquérant une coque protéique, formant ainsi une particule virale, tandis que, de la même façon, les virus des eucaryotes provenaient de fragments de chromosomes eucaryotes qui s'étaient « rebellés » en quelque sorte contre leurs « maîtres » cellulaires.

Les phages, des virus comme les autres

Les virus apparaissaient donc bien comme des sous-produits de l'activité cellulaire. Et les « prophages » et « provirus » semblaient récapituler l'origine des phages et des virus (ce que traduit le préfixe pro) : ces fragments génétiques intégrés dans les génomes de bactéries et d'eucaryotes ont la capacité de se transformer en virus infectieux à la suite d'un stress.

Cette construction théorique s'est brutalement effondrée en 1999 lorsque les équipes de Dennis Bamford, de l'université d'Helsinki, et Roger Burnett, de l'institut Wistar, à Philadelphie, ont montré que les adénovirus, de gros virus responsables d'infections respiratoires chez l'homme, étaient apparentés à un petit bactériophage nommé PRD1. La coque (ou capside) des particules de ces deux virus à ADN est constituée de protéines homologues, c'est-à-dire qui dérivent d'un ancêtre commun. C'est la résolution par cristallographie de la structure atomique de ces protéines qui a révélé cette homologie inattendue : les chaînes de peptides qui les composent se replient sur elles-mêmes en une structure complexe nommée DJR (*Double jelly roll* ou double gâteau roulé). Cette complexité était telle qu'elle ne pouvait être due à une convergence évolutive. De plus, ces virus utilisent des protéines « pompes » pour empaqueter leur ADN – et seulement lui – à l'intérieur du virion, et ces protéines sont elles-mêmes homologues.

Il fallait se rendre à l'évidence : soit un ancêtre des virus à protéines de type DJR avait été transféré des bactéries aux eucaryotes (ou *vice versa*), soit les adénovirus et le bactériophage PRD1 dérivaient d'un ancêtre viral commun qui était déjà présent sur Terre à l'époque de LUCA *(the Last universal common ancestor)*, le dernier ancêtre commun à tous les organismes vivants actuels. La première hypothèse était difficile à imaginer, car on ne connaît pas d'exemple de passage d'un virus d'un domaine à l'autre. Par ailleurs, les séquences



LES VIRUS GÉANTS *(au centre)*, bien plus grands que les virus classiques *(à gauche)*, ont un génome qui code beaucoup plus de protéines : on estime que le mimivirus en code environ 1 000, le pandoravirus, environ 2 500 et le pithovirus environ 500, tandis que, par exemple, le virus du sida n'en code que 9 et le rhinovirus, une seule polyprotéine (qui est coupée ensuite en 9 protéines). La bactérie *Escherichia coli (à droite)*, quant à elle, en code environ 4 300, et le globule rouge humain *(en bas)*, environ 20 000.

d'acides aminés qui composent les principales protéines des capsides des deux sortes de virus ne se ressemblent pas du tout, ce qui sous-entend que ces protéines ont divergé il y a très longtemps, ne conservant de leur origine commune que leur structure spatiale et leur capacité à s'associer pour former des icosaèdres.

Apparus avant les bactéries, archées et eucaryotes ?

Par la suite, des protéines de type DJR ont été découvertes dans les capsides de virus infectant des archées présentes dans les sources chaudes de Yellowstone et dans celles d'autres virus d'archées des lacs salés. Des protéines de type DJR forment aussi la capside de la plupart des virus géants icosaédriques qui infectent des eucaryotes, et même celle de leurs virophages. La présence de ces protéines et des pompes d'empaquetage correspondantes définit donc aujourd'hui une grande lignée évolutive virale commune aux trois domaines du vivant. Ce n'est pas la seule.

Dans les années 2000, les virologistes se sont aperçus avec encore plus de surprise que les protéines de capside des bactériophages de type tête-queue, ceux dont les virions ressemblent à de petits modules lunaires *(voir l'article de Laurent Debarbieux pages 92 à 97)*, sont apparentées à celles du virus de l'herpès. Bien que ces protéines s'assemblent en une capside icosaédrique qui ressemble à celles de PRD1 et des adénovirus, leur repliement, dit de Hong Kong (ville où on l'a mis en évidence) n'a rien à voir avec celui des protéines de type DJR. Les virus de type Hong Kong forment donc une seconde lignée universelle de virus qui étaient déjà présents, eux aussi, à l'époque de LUCA.

Le fait que plusieurs grandes lignées puissent d'ores et déjà être identifiées sur la base de protéines homologues au sein d'une même lignée nous apprend déjà une chose importante : les virus sont polyphylétiques, c'est-à-dire qu'ils ne descendent pas tous d'un même ancêtre. Il n'existe donc pas de LUCA viral ou plutôt il en existe plusieurs, un à l'origine de chacune des grandes lignées virales, et la plupart de ces LUCA viraux sont certainement apparus avant notre LUCA cellulaire.

Cela ne signifie pas pour autant que les virus sont les plus anciennes formes de vie apparues sur Terre. De mon point de vue, c'est tout à fait impossible puisque les virus ne peuvent exister sans parasiter une cellule et ses ribosomes, les unités

Les virus ont-ils joué un rôle dans l'apparition du noyau ?

L'usine que les virus à ADN déploient dans les cellules eucaryotes qu'ils infectent n'est pas sans rappeler le noyau cellulaire. Ce microorganisme transitoire qui se développe à l'intérieur de la cellule – le virus proprement dit – produit aux dépens de celle-ci des particules virales – ou virions –, lesquelles se propagent dans le milieu extracellulaire à la recherche d'un nouvel hôte.

Si tous les virus dépendent de la machinerie de traduction cellulaire, les ribosomes, parmi les virus à ADN infectant les eucaryotes, il existe différents types de cycles infectieux correspondant à des niveaux de dépendance au noyau cellulaire allant d'un simple recrutement de protéines vers l'usine virale à l'utilisation de toutes les fonctions nucléaires (transcription des gènes pour la synthèse des protéines virales, réplication de l'ADN). C'est le cas de tous les virus qui ne chargent pas leurs virions d'une machinerie de transcription fonctionnelle.

Ils doivent acheminer leur ADN au noyau cellulaire, où la transcription des gènes nécessaires à l'initiation du cycle infectieux est réalisée grâce à la machinerie nucléaire. Certains vont même s'installer dans le noyau, laissant à la cellule le soin de répliquer leur ADN. Dans tous les cas, les ARN produits sont exportés vers le cytoplasme où ils sont traduits, et un ensemble de protéines virales parfois très restreint orchestre alors l'assemblage de nouveaux virions et leur chargement en ADN viral avant leur exportation hors de la cellule.

Les virus les moins dépendants (comme le mimivirus) sont ceux qui chargent dans leurs virions toute la machinerie nécessaire pour réaliser les fonctions nucléaires ou qui sont capables de recruter les quelques protéines qui pourraient leur manquer en soutien des protéines qu'ils possèdent déjà, comme cela semble être le cas pour les Marseilleviridae.

Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus enclenche le développement d'une « usine virale » au sein de laquelle il fabrique les composants nécessaires à sa reproduction. Ce microorganisme transitoire est un véritable compartiment, excluant tous les organites de la cellule tels les mitochondries et les ribosomes. Il est parfois délimité par une membrane lipidique, comme dans le cas des poxvirus, ou par une frontière de nature encore inconnue comme chez les Mimiviridae et les pithovirus.

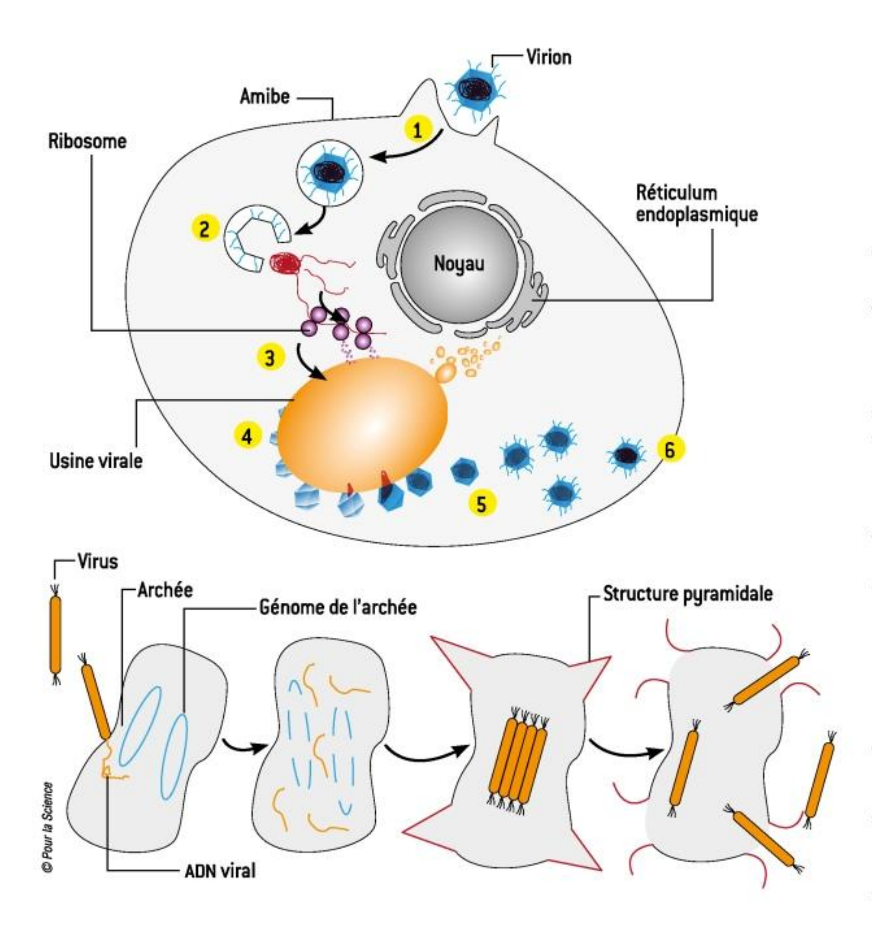
Que fait un noyau au cours de la vie d'une cellule ? Il exprime et multiplie l'ADN qu'il contient (« son » génome) en utilisant les ressources (métabolites, énergie, ribosomes) du cytoplasme qui l'entoure. L'usine virale et le noyau ont ainsi en commun de confiner la transcription et la réplication dans un compartiment bien défini duquel les organites produisant de l'énergie sont exclus.

On peut les voir tous deux comme des parasites du cytoplasme, dont ils ont besoin pour produire les protéines codées dans leur matériel génétique. Dans l'usine virale comme dans le noyau s'effectuent les transcriptions précoce, intermédiaire et tardive nécessaires au cycle réplicatif. De même, seules des enzymes virales ayant des spécificités bien différentes des enzymes cellulaires (promoteurs, arrêt de transcription, polyadénylation) reconnaissent les signaux viraux de régulation, tout comme les enzymes nucléaires ne répondent qu'à certains signaux spécifiques.

La façon dont les messagers matures s'exportent de l'usine virale vers le cytoplasme doit encore être élucidée. Une chose est sûre : ces transcrits sont optimisés pour une traduction préférentielle des messagers viraux au détriment des messagers cellulaires.

Ces similitudes entre l'usine virale et le noyau suggèrent que le noyau pourrait être le vestige d'un virus ancestral qui, comme la bactérie qui a donné les mitochondries des cellules, aurait été capturé par une cellule ancestrale et y serait resté pour leur bénéfice réciproque.

– Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie,
Laboratoire IGS, institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université)



TOUT VIRUS DÉTOURNE LA CELLULE qu'il infecte pour produire de nouvelles particules virales. Dans les cellules eucaryotes infectées par le mimivirus, tout se passe dans une usine virale *(en haut)* : le virion de mimivirus pénètre dans la cellule en s'enveloppant dans sa membrane (1) et se retrouve au sein d'une vésicule. Son enveloppe fusionne avec celle de la vésicule et sa coque (capside) s'ouvre, laissant sortir le matériel génétique viral (2). Une première transcription a lieu et l'usine virale se forme en recrutant du matériel cellulaire (3). L'usine fabrique des capsides (4), y injecte le génome viral et achève les virions (5), qui lysent la cellule et s'en échappent (6). Dans les cellules procaryotes, l'usine virale est la cellule entière, comme ici avec l'infection d'une archée *Sulfolobus* par un virus SIRV2 *(en bas)* : le virus insère son génome dans la cellule. Le génome de l'archée est détruit et celui du virus, dupliqué. De nouveaux virus sont produits, ainsi que des structures pyramidales à la membrane de la cellule. Ces pyramides s'ouvrent alors et laissent sortir les nouveaux virus.

qui synthétisent les protéines (mais nous verrons que tout le monde n'est pas d'accord). En 2008, Didier Raoult et moi-même avons proposé de définir les virus comme des organismes codant des capsides. Une capside étant formée par définition d'au moins une protéine, les virus tels que nous les connaissons aujourd'hui n'ont donc pas pu apparaître avant les protéines modernes, donc avant les ribosomes. Or les ribosomes sont des organites cellulaires d'une grande complexité qui n'ont pu eux-mêmes apparaître qu'après une longue période d'évolution de cellules ancestrales.

L'ADN : « out of viruses » ?

J'ai accueilli avec enthousiasme les découvertes de Dennis Bamford et des autres virologistes travaillant sur la structure des capsides virales, car j'étais déjà moi-même convaincu depuis longtemps de l'ancienneté des virus à partir d'observations tout à fait différentes. Je travaillais au début des années 1980 sur la réplication de l'ADN à l'institut Jacques Monod, à Paris, et je m'intéressais à une classe d'enzymes particulières, les ADN topo-isomérases, connues pour leur extraordinaire capacité à manipuler la molécule d'ADN dans l'espace.

Or une équipe de l'université de Californie, à San Francisco, dirigée par Bruce Alberts, avait montré, en 1979, que le virus T4, un bactériophage tête-queue qui infecte les colibacilles, code une ADN topo-isomérase très différente de celle de son hôte bactérien. En fait, l'enzyme ressemblait plus à celle des eucaryotes qu'à celle des bactéries. Cette observation, qui allait à l'encontre de l'hypothèse d'une origine bactérienne des bactériophages, me conduisit en 1991 à proposer l'idée que les virus provenaient de domaines cellulaires aujourd'hui disparus. L'idée n'a eu aucun retentissement à l'époque, mais a été reprise au moment de la découverte des virus géants.

Aujourd'hui, je pense plutôt que la découverte chez les virus d'un grand nombre d'enzymes manipulant l'ADN (ADN polymérase, ADN hélicases, etc.), très différentes de celles codées par leurs hôtes, traduirait une diversification très ancienne de ces enzymes dans un ancien monde viral à ADN et pourrait même témoigner de l'origine virale de l'ADN, un peu comme la diversité génétique des Africains modernes traduit l'origine africaine d'*Homo sapiens*. C'est l'hypothèse « out of viruses » pour l'origine de l'ADN.

Pour la comprendre, il faut se rappeler que l'ADN est une forme modifiée de l'ARN. Supposons que, dans un ancien monde viral à ARN, une telle modification du génome se soit produite de façon spontanée chez certains virus. Elle leur aurait apporté un avantage évolutif certain, puisqu'elle aurait suffi à rendre ces virus résistants aux enzymes que les cellules hôtes produisent pour détruire les génomes viraux.

Cette modification est même tout à fait plausible : on observe que l'ADN de nombreux virus infectant les bactéries est modifié de telle façon qu'ils résistent aux enzymes de restriction des bactéries (par exemple, les cytosines de l'ADN du virus T4 sont remplacées par de l'hydroxyméthylcytosine). La modification en ADN du génome d'un virus ancestral à ARN a donc pu se produire. Par la suite, de nombreuses machineries de réplication de plus en plus complexes et diversifiées se seraient formées dans le monde viral à ADN avant d'être transférées aux cellules.

Cette hypothèse expliquerait même une observation surprenante des biologistes moléculaires qui étudient la réplication de l'ADN. Alors que les ribosomes et les enzymes qui synthétisent les molécules d'ARN, les ARN polymérases, se ressemblent dans les trois domaines du vivant, si bien que l'on peut en retracer l'origine chez LUCA, la machinerie de réplication de l'ADN des bactéries d'un côté et celles des archées et eucaryotes de l'autre ne sont pas homologues, c'est-à-dire qu'elles ne dérivent pas d'une machinerie ancestrale commune.

Comment expliquer cette observation, qui a même conduit certains auteurs à penser que le génome de LUCA était peut-être encore constitué d'ARN? Dans l'hypothèse «out of viruses», il suffit d'imaginer que deux machineries différentes de réplication virale ont été transférées indépendamment aux cellules, l'une à un ancêtre des bactéries, l'autre à un ancêtre des archées et des eucaryotes. Les cellules auraient donc mis à profit une invention virale à l'origine utilisée contre elles, tactique classique de la course aux armements!

Des virions à l'usine virale

Si certains collègues ont assez bien accueilli l'hypothèse «out of viruses», d'autres l'ont violemment rejetée. Comment les virus auraient-ils pu «inventer» l'ADN, alors qu'ils ne sont que des objets passifs, des sous-produits de l'évolution cellulaire? En réfléchissant à la virulence de certaines attaques, j'ai compris que cette vision passive des virus, leur interdisant toute créativité, était liée à une confusion entretenue depuis l'origine de la virologie entre le virus et le virion.

En effet, les virus ont d'abord été identifiés aux agents infectieux (les virions) capables de traverser un filtre de porcelaine qui retenait les bactéries. Depuis lors, on les visualise toujours sous la forme de leurs virions, généralement représentés comme de petites boules épineuses bien inquiétantes. Un article important de Jean-Michel Claverie publié en 2006 m'a aidé dans ma réflexion: il y critiquait la confusion entre virus et virions et proposait, dans le cas du virus géant mimivirus, de l'assimiler à l'usine virale qui se forme dans les cellules infectées et qui sert de fabrique à virions.

Assimiler le virus à l'usine virale me posait toutefois un problème: les virus infectant les bactéries ou les archées ne produisent pas d'usine virale visible au microscope. Ils occupent tout l'espace cellulaire pour produire leurs virions. On ne pouvait donc pas généraliser *a priori* la proposition de Jean-Michel Claverie.

J'ai trouvé la solution dans un article d'André Lwoff de 1953: il y écrivait que les «bactériophages» infectant une bactérie la transforment en «usine virale» produisant des virions – c'est-à-dire en virus si l'on assimilait virus et usines virales! Je proposai alors de donner un nouveau nom à la cellule infectée – cellule virale (*virocell* en anglais) – pour mettre en avant le fait que l'infection transforme la cellule attaquée en un autre organisme qui n'est plus une archée, une bactérie ou un eucaryote mais… un virus sous forme d'organisme cellulaire.

Cellule + virus = cellule virale

Le concept de cellule virale permet *a priori* de répondre aux objections majeures mises en avant pour affirmer le caractère non vivant des virus. Non, ce ne sont pas les cellules (bactéries, archées ou eucaryotes) qui font évoluer les virus, car dans la cellule virale – une bactérie infectée, par exemple – la bactérie est parfois tout à fait morte (en particulier si son génome a été détruit). Comment imaginer que des organismes morts fassent évoluer quelque chose? Ce sont bien les virus eux-mêmes qui évoluent (selon les mécanismes darwiniens de variation et de sélection), grâce à leurs cellules virales.

De plus, le concept de cellule virale rappelle que les virus ont bien un métabolisme: ils détournent celui de la cellule infectée et, avec, se bricolent un métabolisme spécifique entièrement orienté vers la production de virions par la cellule virale (*voir la figure page 47*). Certains virus se contentent d'utiliser les enzymes de la cellule infectée, de nombreux autres codent leurs propres enzymes métaboliques, parfois en très grand nombre. Alors, les virus sont-ils vivants? Je suis bien sûr tenté de répondre oui, tout en sachant que cela n'est pas sans soulever d'autres problèmes difficiles, par exemple: les plasmides sont-ils vivants? Les gènes sont-ils vivants?...

Quant au virus, qu'est-il finalement? S'il ne doit pas être confondu avec son virion, doit-on l'assimiler à son usine virale? Non, certainement pas: l'usine virale, tout comme le virion ou un génome viral intégré dans le

Inventeurs de gènes

Le concept de cellule virale focalise l'attention sur l'étape où le virus exprime et réplique son génome. Il permet ainsi de comprendre pourquoi les virus sont de grands «inventeurs» de gènes. Depuis quelques années, grâce à la génomique comparée, on sait comment la plupart des nouveaux gènes apparaissent dans les génomes. Cela commence par la formation aléatoire, entre les gènes, de protogènes codant de petits peptides *a priori* sans intérêt. Si toutefois un peptide confère un avantage à la cellule, le protogène devient un gène codant une protéine fonctionnelle. Mis en évidence chez la levure et la drosophile, ce mécanisme existe probablement aussi chez les bactéries, les archées et les cellules virales, donc les virus. Cela expliquerait pourquoi la plupart des gènes viraux n'ont pas d'homologues cellulaires: parce qu'ils sont apparus chez les virus.

BIBLIOGRAPHIE

P. Forterre, **Microbes from Hell**, The University of Chicago Press, 2016.

P. Forterre, **To be or not to be alive: How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life**, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 100-108, 2016.

P. Forterre et M. Gaïa, **Giant viruses and the origin of modern eukaryotes**, *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 31, pp. 44-49, 2016.

C. Zimmer, **Planète de virus**, Belin, 2016.

génome d'une cellule, font partie du « virus ». Des philosophes qui se sont récemment penchés sur la question, dont John Dupré à l'université d'Exeter, en Grande Bretagne, ou encore Thomas Pradeu, à l'université de Bordeaux, pensent que les virus ne doivent pas être assimilés à des objets physiques bien distincts, comme le virion ou la cellule virale, mais à un processus en développement qui englobe toutes les phases du cycle viral.

Dans cette conception philosophique, tous les organismes sont, en général, assimilables à des processus. Cette idée est donc en accord avec la définition des virus que nous avions proposée en 2008 avec Didier Raoult : des organismes codant des capsides – ou des organismes producteurs de virions (je préfère cette formule aujourd'hui, l'utilisation de virions pour leur propagation étant la marque de fabrique des virus).

Si l'on définit les virus par leur capacité à produire des virions protéiques pour se reproduire, comprendre leur origine revient à comprendre celle de cette production. À mon avis, différents types de virions ont pu apparaître à l'époque des cellules à ARN, bien avant LUCA, permettant à certains groupes de gènes de se reproduire et de se multiplier en court-circuitant les mécanismes de division cellulaire, qui devaient être très imparfaits à l'époque.

Dans ce scénario, les virus géants ont pu apparaître à partir de virus de type DJR qui infectaient l'ancêtre commun aux archées et aux eucaryotes et qui ont grossi en créant eux-mêmes de nouveaux gènes au fur et à mesure qu'ils infectaient des cellules eucaryotes de plus en plus grosses. En transférant certains de ces gènes aux ancêtres des eucaryotes, ils ont pu jouer un rôle important dans la formation de la cellule eucaryote moderne. En particulier, vu les ressemblances entre les usines des virus géants et le noyau des cellules eucaryotes, il est possible que ces virus aient joué un rôle dans l'origine du noyau de nos cellules *(voir l'encadré page 46)*.

Les virus seraient donc des processus en développement. Soit. La vie elle-même est un processus historique qui se déploie depuis plus de trois milliards et demi d'années sur notre planète et qui produit en permanence d'autres processus emboîtés les uns dans les autres comme des poupées russes. Lesquels d'entre eux sont vivants ? Difficile de répondre, comme l'illustre le cas de la mitochondrie.

Il y a quelques milliards d'années, une bactérie intracellulaire est peu à peu devenue une mitochondrie, un organite cellulaire présent aujourd'hui chez toutes les cellules eucaryotes et qui leur fournit de l'énergie. Tous les biologistes vous diront qu'une bactérie intracellulaire est bien vivante et les mêmes probablement vous expliqueront qu'une mitochondrie ne l'est pas. Or il est impossible de dire à quel moment, au cours de l'évolution qui l'a conduite à devenir une mitochondrie, cette bactérie a perdu son caractère vivant !

J'ai tendance à penser que le débat sur le caractère vivant ou non de tel ou tel objet biologique traduit en fait des relents de vitalisme, le caractère sacré de la vie ne pouvant être distribué à la légère. Si l'on doit absolument parler de « vivant », je pense qu'il faut attribuer ce caractère à tous les processus « secondaires » qui font partie du processus historique que nous appelons « la vie ». Reste à définir ce qui caractérise un processus en biologie... ■

Les **virus géants**
Des fossiles vivants de cellules primitives ?

Inconnus il y a quinze ans, les virus géants intriguent. Ils ont des caractéristiques de virus, mais aussi de cellules complexes. Et s'il fallait remonter 3,7 milliards d'années pour comprendre leurs particularités ?

Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie

En 1992, alors qu'ils étudiaient l'origine d'une épidémie de légionellose, cause de pneumonies, des chercheurs britanniques isolèrent un microorganisme inconnu qui infectait des amibes prélevées dans une tour aéroréfrigérante, à Bradford. Il s'agissait apparemment d'une bactérie parasite, qu'ils baptisèrent *Bradfordcoccus*. Mais en 2003, à la surprise générale, elle fut reclassée parmi les virus par l'équipe de Didier Raoult et la nôtre, toutes deux à Marseille, et renommée mimivirus *(Microbe Mimicking Virus)*. Nous avons proposé d'en faire le premier « virus géant », au sein du groupe des « grands virus à ADN ».

Par la suite, son étude approfondie a révélé qu'il s'agissait d'un microorganisme d'une complexité comparable à celle des bactéries parasites, mais sans commune mesure avec celle des virus « classiques ». En particulier, son ADN code un millier de protéines différentes alors que les génomes des virus n'en codent généralement que quelques-unes – celles juste nécessaires à la production de particules virales infectantes, les virions –, au plus quelques centaines chez les virus de bactéries, les bactériophages.

Depuis, une bonne vingtaine d'autres virus géants ont été découverts. Ils intriguent énormément les chercheurs. Pourquoi sont-ils « géants » ? Quelle est leur parenté avec les autres organismes et les autres virus ? Constituent-ils une branche à part dans l'arbre de la vie ? Pourraient-ils être infectieux pour l'homme ? Et d'abord, d'où viennent-ils ? Comment ont-ils évolué ? Le scénario que nous proposons est peu banal : dans la compétition évolutive, les virus géants seraient des « perdants qui ont réussi », les descendants d'anciennes cellules primitives qui sont parvenues à survivre comme parasites de la lignée cellulaire ancestrale dont le monde vivant actuel est issu.

À quoi ressemblent-ils précisément, ces « géants » ? Aujourd'hui, nous n'en sommes pas encore au jeu des sept familles, mais presque : sur la base de leur parenté génétique et de leur taille, on dénombre quatre grands types de « mégavirus », qui se multiplient tous dans les amibes du genre *Acanthamoeba*. Leurs « chefs de file » sont le mimivirus (famille des Mimiviridae ou des Megaviridae), *Pandoravirus salinus* (famille des Pandoraviridae), *Pithovirus sibericum* (famille des Pithoviridae) et *Mollivirus sibericum* (famille des Molliviridae).

Deux autres types viraux complètent la liste des grands virus infectant des amibes, mais leurs particules plus petites (0,20-0,25 micromètre) ne sont pas visibles au microscope optique, ce qui conduit, selon ce simple critère de taille, à les classer en dehors des virus véritablement « géants » : le marseillevirus, qui infecte également *Acanthamoeba* et dont une dizaine de souches ont été découvertes, et faustovirus, qui infecte une amibe du genre *Vermamoeba*. Ces virus ont néanmoins des génomes d'une taille suffisante (supérieure à 300 kilobases) pour être classés parmi les « géants » par d'autres auteurs.

Mimi, Mama, Moumou et les autres

Chez les Mimiviridae ont été décrits entre autres le mamavirus, un peu plus grand que le mimivirus, *Megavirus chilensis*, plus imposant, découvert dans le Pacifique sur les côtes chiliennes, le moumouvirus, isolé dans des amibes d'une tour de refroidissement dans le sud de la France, Terra 1 et 2, isolés dans des prélèvements de sols,

L'ESSENTIEL

- **Le premier virus géant, Mimivirus, a été identifié en 2003 à Marseille.**
- **Depuis, on a découvert une vingtaine d'organismes comparables, classés au sein de quatre ou six familles selon les auteurs.**
- **Les virus géants sont caractérisés notamment par la présence d'un grand génome, doté de plusieurs centaines ou milliers de gènes aux fonctions pour la plupart inconnues.**
- **Selon une hypothèse, ils proviendraient de lignées cellulaires primitives ayant survécu comme parasites de cellules ancestrales dont le monde vivant actuel dérive.**

Avec l'aimable autorisation de Xinzheng Zhang et Michael Rossmann/X. Zhang et al., PNAS, vol. 108(36), pp. 14837-14842, 2011

AVANT LE MIMIVIRUS, le virus PBCV-1 *(ci-contre sur une compilation de vues réalisées en cryomicroscopie électronique)*, qui infecte des algues unicellulaires du genre *Chlorella*, était le plus grand virus connu. Il compte plus de 400 gènes et mesure environ 0,2 micromètre.

le virus samba, collecté dans une rivière brésilienne. Au microscope électronique, tous montrent la même structure caractéristique: un matériau fibrillaire externe entoure la «coque» virale, ou capside, d'environ 0,5 micromètre de diamètre. Dans celle-ci, une structure opaque, une sorte de noyau entouré de deux membranes, renferme un filament d'ADN linéaire.

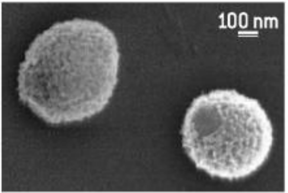
Le point étonnant est la capacité de ce génome à coder un grand nombre de protéines – jusqu'à 1 123 chez *M. chilensis* – et à les faire produire sans l'assistance des enzymes présentes dans le noyau de l'hôte, grâce à sa propre «machinerie» de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN. Autre point d'étonnement, le génome mimiviral code certaines enzymes, les ARNt synthétases, éléments centraux dans le processus de synthèse des protéines, la traduction. La famille des Mimiviridae inclut aussi des cousins plus éloignés, des virus marins de plus petite taille, les virus PgV-16T et CroV, qui semblent jouer un rôle majeur dans la régulation des populations de plancton.

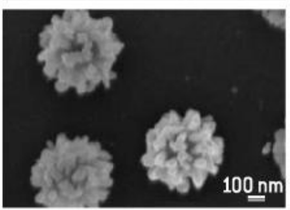
L'amphore de Pandore

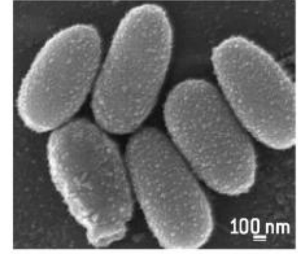
Moins peuplées pour l'instant, les autres familles de virus géants commencent à se dévoiler. Dans la famille des Pandoraviridae, nous pouvons désormais nommer «le père» et «la mère» – les deux premiers membres –, découverts par notre équipe en 2013: *Pandoravirus salinus*, isolé dans l'océan Pacifique des côtes chiliennes, et *Pandoravirus dulcis*, trouvé dans un étang de l'université La Trobe, près de Melbourne. Mais la famille compte au moins six autres membres en cours de caractérisation.

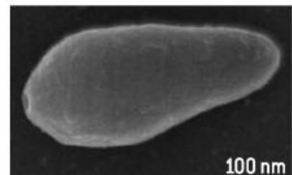
Au microscope électronique, les Pandoraviridae se distinguent des Mimiviridae par des particules en forme d'amphore (dans la mythologie grecque, la «boîte» qu'ouvre la jeune Pandore, libérant ainsi les maux de l'humanité, était en fait une grande amphore, ou *pithos*) de plus d'un micromètre de long pour un demi-micromètre de diamètre. Une sorte de tégument épais entoure la particule. À l'une de ses extrémités, un pore permet au contenu génétique du virus géant de passer dans la cellule hôte.

En revanche, aucune structure de type «noyau» abritant le matériel génétique n'a été identifiée jusqu'à présent. Pourtant, *Pandoravirus salinus* peut coder plus de









LES QUATRE FAMILLES de virus géants connues à ce jour, vues à travers un représentant: de haut en bas *Mollivirus sibericum*, le mimivirus, *Pithovirus sibericum* et *Pandoravirus salinus*.

2 550 protéines, dont plus de 90 % ne sont pas répertoriées dans les bases de données. Malgré ce génome monumental et original, les Pandoraviridae sont, comme les virus à ADN classiques, tributaires du noyau de leur hôte pour répliquer et transcrire leur génome.

Mais ce n'est pas tout. En 2012, nous avons entamé une collaboration avec l'équipe de David Gilichinsky (décédé peu après), l'un des pionniers de l'étude de la microbiologie des sols arctiques en Russie. Comme les amibes *Acanthamoeba* survivent dans le pergélisol, nous nous demandions si des virus géants les infectant pouvaient aussi y être retrouvés. En cultivant *in vitro*, avec des amibes, quelques grammes d'échantillons de sol gelé depuis environ 30 000 ans, nous avons vite compris que c'était bien le cas: les amibes mouraient en masse tandis que des microparticules en amphore se multipliaient.

Étaient-ce des Pandoraviridae? Au microscope électronique, les particules apparaissaient de plus grande taille (1,2 × 0,5 micromètre), constituées d'une enveloppe à bandes délimitant un compartiment interne et une petite sphère opaque abritant un matériel génétique circulaire. Il s'agissait donc d'un nouveau virus géant, que nous avons baptisé *Pithovirus sibericum*. Effectivement, l'analyse de son génome a montré qu'il diffère totalement de celui des Pandoraviridae et des Mimiviridae.

Deux virus géants trouvés dans le pergélisol

En dépit de sa grande taille, ce virus ne peut produire «que» 467 protéines; il dispose toutefois de la totalité des fonctions nécessaires à la reproduction et à l'expression de son génome sans avoir à faire appel aux enzymes du noyau de l'hôte, au contraire des Pandoraviridae (même s'il a toujours besoin de la machinerie de l'hôte traduisant les gènes en protéines, située hors du noyau). Il s'agit du premier membre d'une nouvelle famille de virus géants, les Pithoviridae. En 2016, l'équipe de Didier Raoult en a décrit un deuxième, *Pithovirus massiliensis*.

Une fois *Pithovirus sibericum* caractérisé, nous avons isolé en 2015, dans le même échantillon de pergélisol, un autre virus géant, de forme sphérique mais plus

petit (0,5 à 0,6 micromètre de diamètre). Nous l'avons nommé *Mollivirus sibericum* en référence aux formes « molles » que ses particules semblent adopter lors de l'infection des amibes. Ce nouveau virus géant, bien que très différent, a une parenté lointaine avec les Pandoraviridae : 83 de ses protéines (sur les 523 que code son génome) ont des équivalents parmi celles de cette famille.

Existe-t-il d'autres virus géants ? Oui, certainement. Les quelques représentants connus de ces quatre (ou six) familles ne sont sans doute que la partie visible d'une diversité encore inexplorée de virus géants. En explorant tous leurs hôtes potentiels, tels les protistes (eucaryotes unicellulaires) du monde marin, les chercheurs en trouveront à coup sûr de nouveaux, de taille intermédiaire ou encore plus grands.

Sans doute existe-t-il un continuum entre les virus classiques, petits et dépourvus de capacité propre de transcription de leurs gènes, et les virus géants, plus complexes et plus autonomes vis-à-vis des cellules hôtes, sans l'être toutefois totalement. Tous se caractérisent par la même stratégie de survie : le parasitisme obligatoire de cellules bactériennes ou eucaryotes. Mais attention, stratégie identique ne signifie pas même origine et même évolution : la grande diversité des virus suggère plutôt des origines et des évolutions multiples.

Justement, d'où viennent-ils, ces virus géants ? La seule façon de le savoir est de remonter le temps en reconstruisant des arbres phylogénétiques : on établit des parentés entre les entités biologiques d'après les séquences génétiques qui leur sont communes. Il en ressort que l'ancêtre des Mimiviridae était contemporain des premières cellules à noyau, ancêtres des eucaryotes. Du côté des Pithoviridae, Pandoraviridae et Molliviridae, on trouve autant de branches ancestrales différentes dont l'origine pourrait même se situer en amont de l'apparition des Mimiviridae. Les virus géants d'amibes auraient donc des ancêtres plus anciens que celui des premières cellules à noyau.

Quelle était la nature de cet ancêtre ? Malgré quelques gènes communs, les deux tiers des gènes des virus géants n'ont pas la moindre similarité avec ceux des bactéries, des archées et des eucaryotes actuels, ni avec ceux des virus classiques – on parle de gènes « orphelins ». D'où proviennent-ils alors ? Si c'est d'un organisme simple qui aurait évolué par transferts de gènes issus d'autres organismes (hypothèse « inflationniste » de l'accrétion de gènes), on ne devrait pas trouver autant de séquences orphelines. D'autant que le mode de vie parasitique réduit inéluctablement le nombre de gènes – ce qui fonde, en biologie, la règle « parasite tu es, parasite tu restes ».

Plus probable est l'hypothèse « réductionniste » d'un organisme ancestral comptant déjà un très grand nombre de gènes et dont les descendants auraient évolué par réduction génétique sous la pression du parasitisme, mais en conservant un bon nombre de gènes fonctionnels – d'où le fait que l'on en identifie encore aujourd'hui plusieurs milliers. Ce qui repose la question... de la nature de ces ancêtres.

Des perdants qui ont survécu ?

Pour notre part, nous pensons que les virus géants sont les descendants de lignées précellulaires qui évoluaient il y a plus de 3,7 milliards d'années. En effet, la vie a pu se développer sous la forme initialement anarchique de protocellules ayant des organisations et des « stratégies » (de compétition ou de collaboration) différentes. Ces lignées cellulaires coexistaient donc tantôt en se combattant, tantôt en s'entraidant. En combinant les bénéfices de certaines alliances, une lignée nouvelle a pu émerger dans une position dominante et se multiplier pour aboutir à une lignée « conquérante », l'ancêtre commun de toutes les cellules actuelles, LUCA (*Last Universal Cellular Ancestor*). À l'inverse, dans la compétition entre organismes pour les ressources nutritives, certaines lignées « perdantes » ont totalement disparu tandis que d'autres ont pu partiellement survivre en s'abritant au sein du vainqueur, LUCA, en le parasitant.

Selon ce scénario, les virus géants actuels seraient donc des « fossiles vivants » de lignées précellulaires (et pré-LUCA) avortées il y a 3,7 milliards d'années, mais dont l'adaptation parasitique aurait permis la pérennité. Les quelques enzymes impliquées dans la synthèse de protéines que l'on trouve chez certains mégavirus en seraient les descendantes moléculaires. Si ce récit est exact, peut-être trouverons-nous la trace de voies métaboliques originales, et absentes du monde cellulaire actuel, dans les génomes et les protéines des virus géants... ■

■ LES AUTEURS

Chantal ABERGEL est directrice de recherche CNRS et directrice adjointe du laboratoire Information génomique et structurale (IGS), à l'institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université).

Jean-Michel CLAVERIE est professeur à l'université Aix-Marseille et praticien hospitalier (APHM). Il dirige le laboratoire IGS.

Les auteurs remercient Jean-Jacques Perrier pour son aide à la rédaction de cet article.

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-M. Claverie et C. Abergel, **Les virus géants : État des connaissances, énigmes, controverse et perspectives,** *Médecine/Sciences*, sous presse, 2016.

J.-M. Claverie et C. Abergel, **Giant viruses : The difficult breaking of multiple epistemological barriers,** *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 89-99, 2016.

C. Abergel *et al.*, **The rapidly expanding universe of giant viruses : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus,** *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 39, pp. 779-796, 2015.

J. Van Etten, **Les virus géants,** *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

J.-M. Claverie et C. Abergel, **Les virus géants, vestiges d'organismes cellulaires ?,** *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

■ SUR LE WEB

Le site des virus géants, rassemblant les découvertes jusqu'en 2005 : http://www.giantvirus.org/

Microbiote intestinal
les bienfaits de la diversité

Joël Doré, Karine Clément, Stanislav Ehrlich et Hervé Blottière

La nature et la diversité des microorganismes vivant dans l'intestin sont autant de facteurs influant sur la santé de l'hôte. La modulation de ce microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de diabète et d'obésité.

L'homme est une symbiose intime qui associe quelque 50000 milliards de cellules et au moins autant de bactéries. Ces microorganismes constituent une partie du microbiote (qui contient aussi des champignons, des virus, etc.), dont la plus grande communauté est hébergée dans l'intestin. Ils ont un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue, par exemple, à la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, à la protection de l'organisme contre des microorganismes pathogènes, ou à la synthèse de vitamines.

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont montré, en particulier grâce à des expériences chez l'animal, que les perturbations du microbiote, ou dysbioses, entraînent un déséquilibre de la symbiose hôte-microbiote avec l'émergence de maladies chroniques, telles que le diabète ou l'obésité. Or ces pathologies deviennent d'importants enjeux de santé dans nos sociétés où leur incidence n'a cessé de croître depuis plus de 50 ans. En France, en 2012, l'enquête ObÉpi a révélé que la population obèse a doublé depuis 1997 touchant 15% de la population.

L'ESSENTIEL

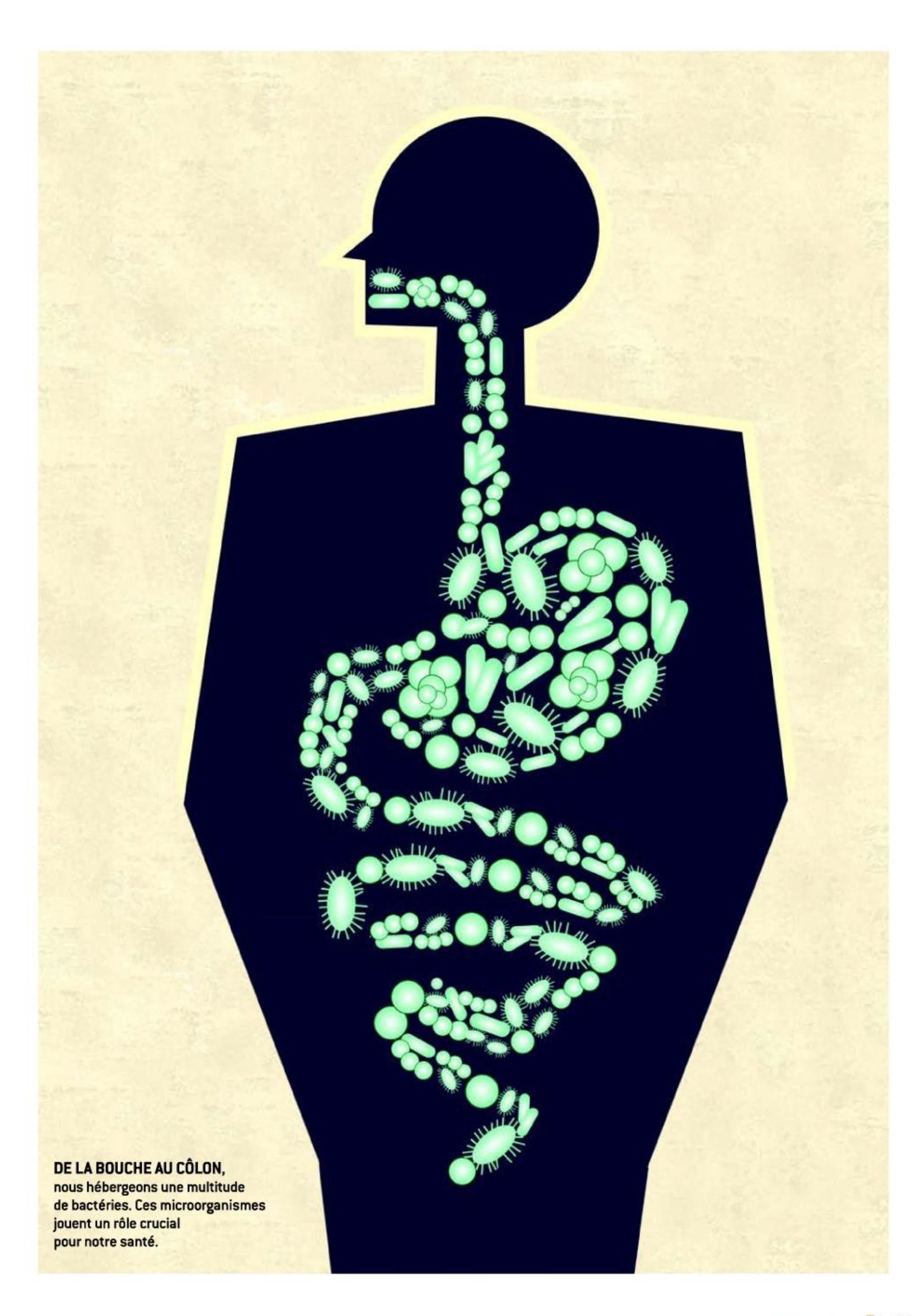
- **Chaque individu a un microbiote unique.**
- **La composition en bactéries et la diversité génique du microbiote sont des indicateurs de santé.**
- **Les microbiotes appauvris sont souvent associés à des maladies, telle l'obésité.**
- **Le microbiote est modifiable en adaptant son alimentation, par exemple en augmentant la part de fibres végétales.**
- **La transplantation fécale est une technique radicale et efficace pour rétablir un microbiote sain.**

Divers travaux dans les années 2000 ont montré que les souris obèses ont un microbiote différent de celui des souris minces. Une étude pionnière du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme a été réalisée en 2006 par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis.

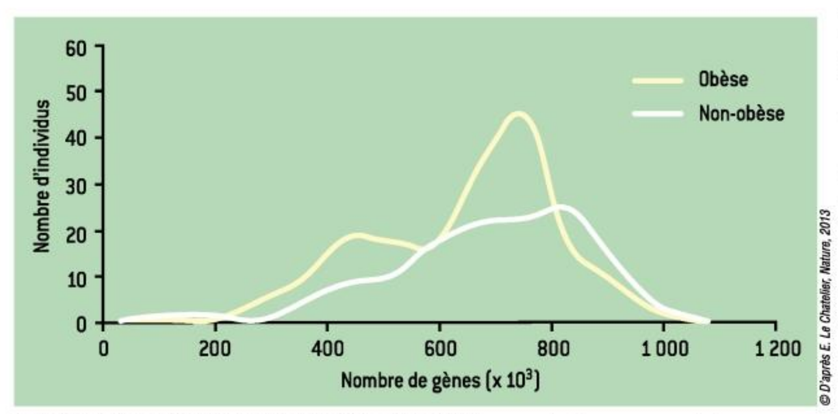
Comme le microbiote se met en place dès la naissance et continue d'évoluer en fonction de l'alimentation de l'hôte, l'idée a alors émergé que le régime alimentaire pouvait moduler le microbiote intestinal et agir tel un levier de prévention contre les dysbioses.

Le second génome de l'homme

Pour agir efficacement sur le microbiote, il fallait d'abord comprendre son fonctionnement et recenser les microorganismes qui y vivent. Jusque dans les années 1980, les techniques de culture utilisées ne permettaient pas d'effectuer un recensement exhaustif. Le développement d'outils donnant l'accès direct aux gènes et aux génomes



DE LA BOUCHE AU CÔLON, nous hébergeons une multitude de bactéries. Ces microorganismes jouent un rôle crucial pour notre santé.



LA DIVERSITÉ GÉNIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL est un indicateur potentiel pour l'obésité. Les personnes non obèses ont tendance à avoir un microbiote riche tandis qu'une certaine part des personnes obèses ont un microbiote appauvri. Près de 75 % des personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 42 ont un microbiote appauvri.

LES AUTEURS

Joël DORÉ, Stanislav EHRLICH et Hervé BLOTTIÈRE sont directeurs de recherche au centre Inra de Jouy-en-Josas.

Karine CLÉMENT est professeure à l'université Pierre-et-Marie-Curie et directrice de l'équipe mixte Inserm/UPMC au centre de recherche des Cordeliers, à Paris.

de nos microbes a permis d'aboutir à une vision quasi complète de ces communautés microbiennes que l'on porte sur la peau, au niveau de toutes les muqueuses et dans notre tube digestif.

Après le séquençage du génome humain (et ses 20000 à 25000 gènes), il est ainsi devenu possible de séquencer notre second génome – celui de nos compagnons microbiens – que l'on a nommé métagénome en référence à la diversité de génomes qu'il représente. La France a coordonné le projet européen MetaHIT, qui a contribué de façon majeure à ces découvertes. Le répertoire du métagénome, publié en 2014, est composé de 10 millions de gènes et fait suite à l'analyse du microbiote de 1267 individus d'Europe, d'Amérique et de Chine.

Chaque individu n'héberge qu'une partie de ces gènes avec en moyenne 500 000 gènes par métagénome. Pour caractériser le microbiote de «l'homme moyen en bonne santé», les chercheurs ont développé des outils nouveaux qui leur permettent d'identifier les espèces bactériennes, y compris celles encore jamais isolées en laboratoire. Ces travaux ont montré qu'un petit nombre d'espèces était commun à tous les individus.

Les données des projets tel MetaHIT ont distingué trois grands groupes dans la population humaine, selon l'écosystème microbien de l'intestin. Les trois structures du microbiote intestinal correspondantes – ou entérotypes – ont pris le nom du genre bactérien qui y prédomine *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Ni l'âge, ni l'origine géographique, ni l'état de santé de l'hôte n'expliquent cette distribution. Immédiatement, la question s'est posée: ces entérotypes étaient-ils liés à des dysbioses et pouvaient-ils servir d'indicateurs de risque ou d'efficacité d'un traitement?

La réponse n'était pas si simple car on s'est aperçu qu'un autre facteur était crucial pour la santé: la diversité du microbiote. En effet, le profil métagénomique est plus ou moins diversifié selon les individus et le nombre de gènes observés pour un microbiote humain peut varier de 200000 à plus de 800000 gènes. Après avoir caractérisé le microbiote de quelques centaines d'individus, il apparaît que la population se sépare en deux groupes, l'un avec un microbiote riche (plus de 450000 gènes) et l'autre avec un microbiote appauvri. L'étude du microbiote de patients en surpoids ou obèses, et de certains diabétiques, indique que les individus à microbiote appauvri présentent le plus de risques d'avoir des paramètres métaboliques altérés. Ces personnes ont des taux de cholestérol et de triglycérides sanguins élevés. Elles présentent aussi un statut inflammatoire et une insulinorésistance plus marquée; autant de signes de progression vers le diabète et les pathologies associées.

Le microbiote appauvri, facteur d'obésité

Chez les sujets sans surpoids, seuls 15% des individus ont un microbiote appauvri, contre 25 à 30% chez les personnes en surpoids ou présentant une obésité légère. Dans l'obésité très avancée (un indice de masse corporelle de 42 ou plus), jusqu'à 75% des patients qui ont un microbiote appauvri *(voir la figure ci-dessus)*.

Par ailleurs, nous avons observé d'autres corrélations, les personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou les maladies hépatiques avaient souvent un microbiote appauvri.

Enfin, le microbiote appauvri est aussi relié à la structure écologique du microbiote, l'entérotype *Bacteroides* étant prévalent chez les individus à microbiote appauvri tandis que les entérotypes *Prevotella* et *Ruminococcus* sont plus fréquents chez les individus à microbiote enrichi. Les paramètres de composition et de richesse en gènes du microbiote intestinal apparaissaient donc bien comme des indicateurs de santé métabolique.

Ces observations ont conduit donc à se demander comment le microbiote se

structure et s'il était possible de le moduler. Stérile *in utero*, le nouveau-né rencontre le monde microbien durant le processus de la naissance. En quelques jours, son microbiote se développe pour atteindre une population comparable en volume à ce que l'on trouve chez un adulte mais il faut trois ans pour que la diversité et la complexité du microbiote se stabilisent. L'importance des premiers moments de la vie dans la prédisposition au développement normal du microbiote est de mieux en mieux étayée aujourd'hui. Plusieurs travaux suggèrent que de nombreux éléments durant la période périnatale (mode de naissance, traitements antibiotiques, etc.) auraient un impact durable sur la construction de la symbiose hôte-microbiote.

Un bébé qui naît par voie basse est en contact avec le microbiote du vagin mais aussi de l'intestin de la mère, ce qui n'est pas le cas du bébé né par césarienne. Des données épidémiologiques indiquent par exemple que la naissance par césarienne est associée à un risque légèrement accru d'infections précoces et d'allergies ou, plus tard, de troubles métaboliques. De ce point de vue, le recours à la césarienne dans certaines zones du globe (de l'ordre de 90 % des naissances dans certaines villes au Brésil et en Chine) bien au-delà de proportions que justifient des motifs cliniques pose une réelle question de santé publique.

La diversité génique du microbiote intestinal est un indicateur de santé métabolique

En 2016, Maria Gloria Dominguez-Bello, de l'université de New York, et son équipe ont montré qu'une transplantation du microbiote maternel chez quatre bébés nés par césarienne avait un potentiel d'impact positif sur l'écologie intestinale et donc sur la construction de la symbiose hôte-microbiote. Cependant, les effets à long terme restent à étudier.

Les habitudes alimentaires au long cours influenceraient aussi les caractéristiques du microbiote et moduleraient ainsi la symbiose avec l'hôte. Cet effet apparaît lorsque l'on compare les microbiotes de populations urbaines de pays de l'hémisphère Nord et de populations rurales de pays de l'hémisphère Sud : les individus d'Afrique et d'Amérique latine ont un microbiote enrichi par rapport à ceux d'Amérique du Nord ou d'Europe.

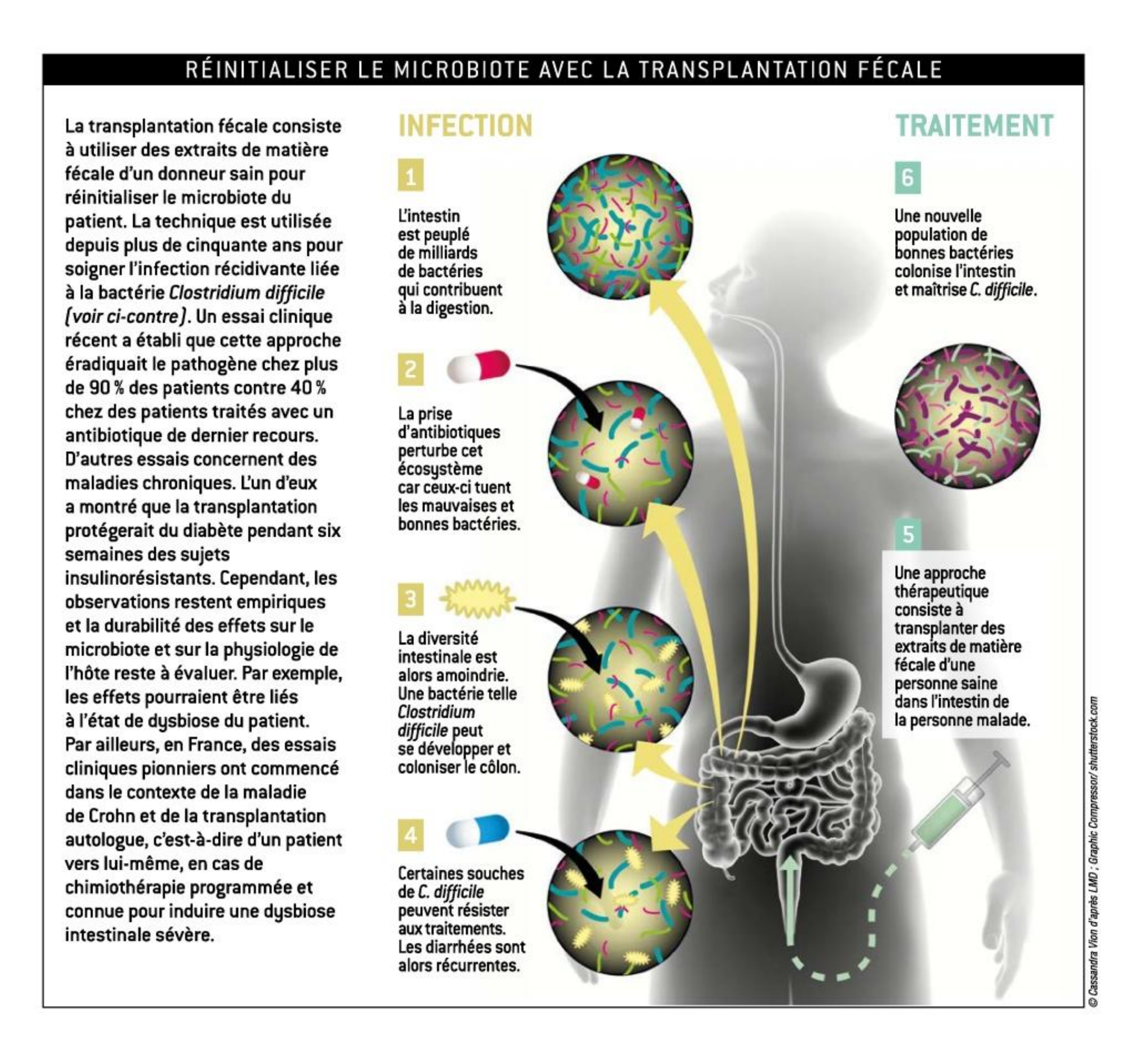
Le régime alimentaire que les Anglo-Saxons nomment *western diet*, typiquement enrichi en graisses animales et sucres simples qu'apporte l'alimentation du *fast-food*, est associé à un microbiote appauvri et dominé par l'entérotype *Bacteroides*.

Le microbiote de populations vivant à l'écart du monde moderne, telles les tribus Hadza, en Tanzanie, ou les indiens Yanomami, en Amazonie, a aussi été étudié. Ces travaux ont permis d'observer des espèces bactériennes en partie nouvelles. Mais ces comparaisons mettent surtout en évidence une caractéristique du microbiote des populations ayant un mode de vie pas ou peu influencé par le monde moderne. Les bactéries dominantes de leurs microbiotes sont associées à la dégradation des fibres alimentaires, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des produits de la fermentation bactérienne connus pour être bénéfiques à la symbiose microbiote-hôte (tel le butyrate). En outre, ces microbiotes présentent une grande richesse d'espèces et souvent une dominance des *Prevotella* au détriment des *Bacteroides*.

Un simple décompte des sources de fibres dans un relevé alimentaire de trois jours permet de prédire la richesse en gènes et en espèces du microbiote intestinal. Par exemple, en France où la part de la population obèse continue de croître, l'apport moyen en fibres est d'environ 10 grammes par jour alors que les recommandations sont de l'ordre de 25 grammes par jour.

L'alimentation, en particulier la partie indigestible d'origine végétale de notre régime (cellulose, pectines, etc., qui sont une source d'énergie pour les bactéries du côlon), est donc un facteur clé de la constitution et de la modulation du microbiote. Ainsi, dès lors que l'on a relié le microbiote et un risque particulier de voir apparaître ou s'aggraver une pathologie chronique, il devrait être possible de proposer à un patient des mesures préventives avec un changement de régime alimentaire.

Cependant, cette solution n'est pas toujours efficace. En 2013, lors d'un essai clinique que nous avons mené avec l'Inra, l'Inserm-AP-HP et le CEA-Genoscope, cinquante patients ont suivi un régime spécial pendant six semaines visant à induire une perte de poids. Nous avons observé que



les patients ayant un microbiote appauvri répondaient moins bien à la contrainte nutritionnelle. Ils perdaient moins de poids et amélioraient moins leur insulinorésistance, leur tonus inflammatoire et leurs taux de cholestérol et de triglycérides. Cette étude a montré que le microbiote appauvri est un indicateur prédictif d'une efficacité moindre de l'approche nutritionnelle.

Moindre efficacité ne signifie pas pour autant absence de résultats. Le régime suivi a eu un effet bénéfique sur la diversité génique du microbiote des patients : le régime peu gras, un peu surprotéiné et surtout apportant une variété de fibres alimentaires a permis une augmentation de plus de 25 % de la richesse en gènes pour les microbiotes initialement appauvris.

Des travaux récents ont, de plus, indiqué que la richesse en gènes favorise une plus grande robustesse écologique du microbiote intestinal en réponse à des modifications nutritionnelles ; il résiste ainsi mieux à des stress. Cela suggère qu'il serait possible d'aider le traitement de certaines pathologies en changeant l'alimentation du patient sans altérer négativement son microbiote. Ces observations doivent être confirmées mais elles ouvriraient une piste très intéressante de modulation bénéfique de la symbiose microbiote-hôte.

Ainsi, le profil initial du microbiote des individus permettra de déterminer *a priori* si une intervention nutritionnelle sera efficace ou non. Une étude menée à l'institut Weizmann, en Israël, a montré l'intérêt de cette approche dans l'accompagnement du diabète. Ce profil pourrait avoir un second effet sur un traitement, en influant sur la durabilité de la modulation. En effet, si les modifications du microbiote peuvent être obtenues assez rapidement, en quelques jours, elles sont réversibles. L'arrêt du traitement s'accompagne à plus ou moins long terme du rétablissement du microbiote initial. Dans certains cas, pour ne pas perdre le bénéfice du traitement, l'ajustement alimentaire devra être permanent.

Cependant, dans le contexte d'altérations durables de la symbiose microbiote-hôte, comme dans le cas de maladies chroniques, les stratégies nutritionnelles ne suffisent pas toujours. Dans de telles situations, une reconstruction de la symbiose pourrait nécessiter

des stratégies beaucoup plus drastiques que la modulation nutritionnelle. La transplantation de contenus intestinaux, aussi nommée « greffe fécale », est l'une de ces options. Cette technique permet une réinitialisation fonctionnelle *(voir l'encadré page ci-contre)* du microbiote. Par exemple, dans le cas d'une infection chronique par la bactérie *Clostridium difficile*, la transplantation fécale a montré son efficacité. Une étude a évalué que cette technique parvenait à éradiquer le pathogène chez 90 % des patients alors que seuls 40 % des patients traités avec un antibiotique de dernier recours ont été guéris.

Plus de fibres dans l'alimentation

L'étude du microbiote intestinal a bousculé notre vision des bactéries qui ont un rôle crucial sur notre santé. Si les tout premiers moments de la vie du bébé contribuent à conditionner le devenir de son microbiote et ses risques de développer une maladie infectieuse ou immunitaire, les modes de vie et d'alimentation influent aussi sur la structure et les fonctions du microbiote humain et donc sur la symbiose hôte-microbiote. Un microbiote appauvri en gènes apparaît le plus souvent comme un facteur de risque de maladie métabolique lié à une altération de la symbiose homme-microbes. Une alimentation riche en fruits et légumes, apportant une variété de fibres, favorise les bactéries adaptées à l'utilisation des polymères d'origine végétale et productrices de composés bénéfiques au détriment de bactéries potentiellement pro-inflammatoires.

La vision qui émerge de l'étude du microbiote intestinal est celle du rôle clé de la diversité de l'écologie intestinale qui définit sa résistance, sa résilience et sa stabilité. Cette approche donnera une couleur nouvelle aux recommandations nutritionnelles. Elles devront prendre en compte les facteurs généraux (plus de fibres dans l'alimentation !) mais aussi la spécificité de chaque microbiote humain, dans une démarche à la fois globale et personnalisée. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

P. Gérard, **Obésité, la flore intestinale mise en cause,** *Pour la Science*, n° 447, janvier 2015.

A. Cotillard *et al.*, **Dietary intervention impact on gut microbial gene richness,** *Nature*, vol. 500, pp. 585-588, 2013.

E. Le Chatelier *et al.*, **Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers,** *Nature*, vol. 500, pp. 541-546, 2013.

Autisme
la piste de la flore intestinale

Marion Leboyer et Alexandru Gaman

Le microbiote intestinal intervient dans de nombreuses pathologies. Il apparaîtrait même lié aux troubles du spectre autistique. Un lien que les chercheurs commencent à comprendre.

Près de 200 millions de neurones sont connectés à l'intestin. On qualifie souvent ce système nerveux de second cerveau. L'intestin héberge aussi une importante population de bactéries, le microbiote intestinal, dont on a récemment démontré le rôle dans la santé physique de l'animal et de l'homme. Mais le microbiote joue-t-il aussi un rôle dans le développement de troubles psychiatriques ? Un ensemble de travaux, d'abord chez la souris et ensuite chez l'homme, ont mis en évidence un lien entre les anomalies du microbiote (on parle de « dysbiose ») et les troubles du spectre autistique. Nous commençons même à entrevoir le fonctionnement de ce lien, qui commencerait avec les bactéries de l'intestin et se terminerait dans le cerveau.

Au niveau mondial, on note une forte augmentation du nombre de cas de troubles du spectre autistique chez l'adulte : il est passé de 1 sur 10000 dans les années 1970 à presque 1 sur 100 en 2012. La souffrance des patients et de leurs familles est importante, tandis que les outils thérapeutiques sont insuffisants. Dans ce contexte, nous sommes à la recherche de nouvelles pistes pour mieux comprendre ces pathologies, identifier des formes cliniques homogènes, développer des moyens diagnostiques et, surtout, thérapeutiques.

L'une des pistes est l'exploration des liens entre les anomalies de la sphère digestive et les troubles psychiatriques. Elle semble particulièrement prometteuse, car on a constaté que, très souvent, les personnes présentant une pathologie autistique ont également des troubles intestinaux (entre 25 et 84 % des cas).

Les progrès de l'exploration du microbiote intestinal permettent aujourd'hui d'explorer cette piste microbienne dans le cadre de modèles animaux, mais aussi chez l'homme. Ces recherches ont démarré aux États-Unis et sont aujourd'hui très actives en France grâce au réseau de la fondation FondaMental, qui regroupe de nombreux services hospitaliers, laboratoires de recherche et plateformes technologiques de pointe.

Des indices chez la souris

L'un des modèles les plus connus dans ce domaine est le modèle « immun maternel » qui consiste à tester chez la rate gestante l'impact d'infections très précoces sur le développement de sa progéniture. On obtient des bébés rats qui présentent des anomalies de la structure du microbiote, une fragilité de la paroi intestinale (hyperperméabilité) et des concentrations élevées de molécules produites par le métabolisme bactérien. Ils exhibent aussi des anomalies du comportement évoquant des tableaux autistiques, telles qu'une hypersensibilité au bruit. L'administration de probiotiques permet de réduire ces anomalies comportementales. Ces expériences ont ainsi mis en évidence le rôle crucial du microcosme digestif et révélé des pistes thérapeutiques.

Dans le cas de l'homme, au sein de la fondation FondaMental, une collaboration entre les équipes spécialistes du syndrome d'Asperger et de l'autisme de haut niveau et les équipes de l'Inra (Métagénopolis) a analysé une quinzaine d'études, réalisées depuis 2002, sur le microbiote intestinal de près de 500 patients atteints de troubles du spectre autistique. Malgré l'hétérogénéité des méthodes et des résultats, les données préliminaires de ces études confirment l'existence d'anomalies du microbiote des patients. Mais il reste à identifier les souches de bactéries impliquées. Si la piste d'anomalies du microbiote associées aux pathologies psychiatriques semble se confirmer, il reste à comprendre plus précisément le

lien entre la survenue d'une dysbiose et l'apparition d'une telle pathologie.

L'hypothèse qui nous paraît la plus probable est que, dans un premier temps, une population bactérienne intestinale interfère avec le dialogue normal microbiote-intestin. Ces bactéries pathogènes créeraient des inflammations au niveau de la paroi digestive. Chez les souris et les patients présentant des troubles autistiques, on note en effet la présence de marqueurs inflammatoires intestinaux, par exemple des lymphocytes de type CD3+ ou CD8+.

La réponse inflammatoire déclencherait par la suite une fragilité de la barrière intestinale, fragilité qui a été mise en évidence chez les patients autistes dès 1996 par l'équipe de Patrizia D'Eufemia, de l'université La Sapienza de Rome. Ces chercheurs ont rapporté que près de 43 % des patients présentaient une hyperperméabilité intestinale.

Par ailleurs, chez les personnes souffrant de dysbiose, les produits de fermentation bactérienne sont sécrétés en grandes quantités et peuvent traverser la paroi intestinale – déjà fragilisée par l'inflammation – dans la circulation sanguine. On a ainsi identifié d'importantes concentrations d'acides gras à chaîne courte, tels les acides butyrique et propionique, dans le sang des patients présentant un trouble du spectre autistique. Ces molécules sont produites par le métabolisme de souches bactériennes telles que *Clostridium* et *Bacteroides*. Et d'autres substances issues du métabolisme bactérien, les acides kynurénique ou quinolinique par exemple, ont été associées à des comportements autistiques dans des modèles animaux.

Au-delà des troubles du spectre autistique, les maladies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la dépression et l'épilepsie sont aussi associées à des produits du métabolisme bactérien tels que la cadavérine ou la putrescine.

En 2014, une équipe de l'université du Delaware a proposé un modèle physiologique dans lequel l'inflammation intestinale et les bactéries produisent certaines molécules, qui, en arrivant au niveau de la barrière hemato-encéphalique, déclenchent une réaction inflammatoire qui déstabilise les liens intercellulaires. Les molécules du métabolisme bactérien peuvent alors pénétrer rapidement dans le cerveau.

L'acide kynurénique, par exemple, a alors une action perturbatrice dans différentes structures cérébrales. En 2013, Stephanie McTighe, de la société Pfizer, et ses collègues ont découvert chez la souris que la molécule agit dans la région préfrontale responsable de l'attention et de la concentration. Une autre équipe a montré son rôle dans la région ventrale-tegmentale, ce qui augmenterait l'impulsivité. Par ailleurs, on a constaté chez l'animal que l'injection intracérébrale d'acides gras à chaîne courte peut déclencher des comportements du spectre autistique.

Les zones cérébrales ciblées par les produits bactériens et impliquées dans le déclenchement de l'autisme chez l'homme restent à identifier. Cela fait l'objet de travaux en cours, en collaboration avec la plateforme d'imagerie Neurospin, à Saclay.

Le scénario esquissé ci-dessus est à confirmer. Plus important, une meilleure compréhension du rôle des microbes permettra peut-être un jour de traiter efficacement ces pathologies très répandues. Si le microbiote est bien au cœur des troubles autistiques et d'autres maladies psychiatriques, proposer des molécules telles que probiotiques, prébiotiques ou antibiotiques, mais aussi détecter et corriger les anomalies nutritionnelles ouvrirait une nouvelle ère en psychiatrie. ■

Marion LEBOYER est professeure et responsable du pôle de psychiatrie et d'addictologie des hôpitaux universitaires Henri-Mondor, AP-HP, université Paris-Est-Créteil et au Laboratoire de psychiatrie translationnelle (Inserm U955). Elle est directrice de la fondation FondaMental (www.fondation-fondamental.org).

Alexandru GAMAN est psychiatre au centre expert Asperger de l'hôpital Albert-Chenevier, à Créteil.

- R. Downs *et al.*, *Medical Hypothesis*, vol. 83, pp. 649-655, 2014.
- S. M. McTighe *et al.*, *PLoS One*, vol. 8(4), e62189, 2013.
- P. D'Eufemia *et al.*, *Acta Paediatr.*, vol. 85(9), pp. 1076-1079, 1996.

Vers une nouvelle vision de l'immunité

Thomas Pradeu





Le rôle de plus en plus clair de notre microbiote sur le développement du système immunitaire et sur la protection contre les microbes pathogènes nous oblige à le considérer comme un des acteurs clés de l'immunité.

Que changent, concernant l'immunité, les découvertes récentes sur le microbiote ? On sait aujourd'hui que certains microbes jouent un rôle important, voire indispensable, dans la physiologie de l'hôte, mais quelle est la nature des interactions de ces microorganismes avec le système immunitaire de l'hôte ? Comment le système immunitaire les « voit-il » et y réagit-il, et, réciproquement, quels sont leurs effets sur le système immunitaire lui-même ?

On a généralement compris le système immunitaire comme un système de défense tourné vers le « non-soi » – l'ensemble des entités étrangères à l'organisme. Or cette définition se trouve aujourd'hui remise en question. D'une part, le système immunitaire, en plus de défendre l'organisme contre certains microbes, en tolère d'autres – souvent ceux, précisément, qui sont utiles à l'hôte. D'autre part, ce n'est pas l'étranger en tant que tel qui déclenche une réponse immunitaire de rejet, puisque certains motifs moléculaires étrangers conduisent plutôt à une réaction de tolérance, tandis que d'autres déclenchent une élimination. Ainsi, le système immunitaire semble capable de reconnaître divers motifs et d'y répondre de manière différenciée, s'orientant soit vers une acceptation active (c'est-à-dire non pas une ignorance immunitaire, mais le déclenchement de mécanismes immunorégulateurs), soit vers un rejet des microbes identifiés. Par ailleurs, on sait aujourd'hui que le système immunitaire d'un animal dénué de microbiote est immature et dysfonctionnel.

L'entité formée par l'hôte et son microbiote pourrait être redéfinie comme un « superorganisme » ou un « soi étendu »

Les biologistes ont exprimé des points de vue différents, voire opposés, quant à la meilleure façon de comprendre les interactions du système immunitaire avec le microbiote. À un pôle de ce débat, certains, comme Lora Hooper de l'université du Texas, considèrent que les interfaces auxquelles se produisent ces interactions (l'intestin, la peau, le poumon, etc.) sont « extérieures » à l'organisme et que le système immunitaire s'efforce de maintenir à distance les microbes, dans une stratégie d'endiguement. Au pôle opposé, d'autres, comme Jeffrey Gordon, de l'université Washington à Saint-Louis, ou Gérard Eberl, de l'institut Pasteur à Paris, ont soutenu que le microbiote doit être vu comme faisant partie de l'organisme, au même titre que nos organes ou cellules, si bien que le système immunitaire doit tolérer les constituants du microbiote de la même manière ou presque qu'il tolère ses propres constituants – d'où la proposition de concepts comme ceux de « superorganisme », « métaorganisme », « holobionte » ou encore « soi étendu » pour décrire l'entité constituée collectivement par l'hôte et son microbiote.

Ces réflexions ont une influence concrète sur les pratiques des chercheurs, car elles orientent les questions qu'ils posent et les expériences qu'ils mettent en œuvre. Les partisans de « l'endiguement » du microbiote

recherchent ainsi des mécanismes qui empêchent les bactéries de pénétrer le mucus intestinal, par exemple. Quant à ceux de la tolérance, ils tentent de mettre en évidence les caractéristiques du microbiote permettant d'expliquer que ce dernier soit toléré par le système immunitaire.

Comme on pouvait s'y attendre, il existe toute une panoplie de positions intermédiaires. Par exemple, l'idée d'une parfaite harmonie entre hôte et microbiote a été battue en brèche par la démonstration que, lorsque certains changements se produisent dans l'hôte, notamment un état d'immunosuppression, les mêmes microbes qui étaient bénéfiques pour l'hôte peuvent devenir pathogènes et déclencher une réponse éliminatrice de la part du système immunitaire.

Ce qui fait consensus, en revanche, est le fait que l'on ne peut plus voir l'immunité comme avant. Le système immunitaire est en activité permanente : il surveille sans cesse l'organisme et ses interfaces, interagit avec les microbes présents et répond à cette reconnaissance par un dosage d'élimination et de tolérance, ce qui induit un équilibre sans cesse modifié.

Réciproquement, en même temps que le système immunitaire sculpte le microbiote, il est sculpté par lui : à la fois au cours du développement et tout au long de la vie, le système immunitaire de chacun de nous se modifie sous l'effet des microorganismes rencontrés et garde parfois en mémoire ces interactions.

De fait, on sait aujourd'hui que pratiquement tous les aspects du fonctionnement de l'immunité, à l'état sain ou pathologique, sont susceptibles d'être influencés par le microbiote. Ce dernier agit par exemple sur les phénomènes auto-immuns, sur la réponse de l'hôte à la vaccination ou encore sur l'efficacité de certains traitements anticancéreux tels que les immunothérapies.

Le microbiote, élément du système immunitaire ?

En 2013, une thèse osée et stimulante a été proposée, notamment par Eric Pamer, du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, à New York : certains éléments du microbiote constitueraient un composant du système immunitaire lui-même. Si, en effet, on se pose la question de savoir comment un organisme est protégé contre des pathogènes (l'une des questions fondatrices de l'immunologie), alors il est clair que l'on doit nécessairement considérer certains constituants du microbiote comme des acteurs de l'immunité. Le microbiote stimule indirectement le système immunitaire de l'hôte, mais il joue aussi un rôle direct dans l'élimination de microbes pathogènes, puisqu'il existe entre microorganismes une intense compétition pour la conquête des niches offertes par l'hôte et que, souvent, les microorganismes commensaux présentent des avantages compétitifs forts par rapport aux colonisateurs potentiels.

Bien entendu, des dysfonctionnements dans les interactions du système immunitaire avec le microbiote peuvent se produire. Certaines maladies inflammatoires chroniques, par exemple, semblent associées à des modifications de la composition du microbiote. En fait, le système immunitaire semble impliqué dans pratiquement toutes les pathologies associées à des perturbations de l'équilibre entre hôte et microbiote, et de futures recherches devront déterminer les mécanismes causaux précis de cette influence.

Ainsi, quel que soit le point de vue adopté pour interpréter les interactions du microbiote avec le système immunitaire, il est désormais indéniable que ces interactions sont fortes et continues, et que tous les immunologistes doivent à présent, à un degré ou à un autre, tenir compte du rôle du microbiote dans leurs expériences, leurs tests cliniques et leur compréhension du phénomène même de l'immunité. ■

LES GLOBULES BLANCS reconnaissent le virus et l'attaquent. Mais par quels mécanismes le système immunitaire tolère-t-il les microorganismes dont est formé son microbiote ?

Thomas PRADEU, philosophe de la biologie, est chercheur du CNRS dans l'unité ImmunoConcEpt (UMR 5164), à l'université de Bordeaux.

T. Pradeu, *Biological Theory*, vol. 6(1), pp. 80-88, 2011.

D'Homo sapiens à Chosmo sapiens

Éric Bapteste

Puisque nous abritons autant de microorganismes que notre corps compte de cellules, alors une question se pose avec insistance : qui sommes-nous réellement ?

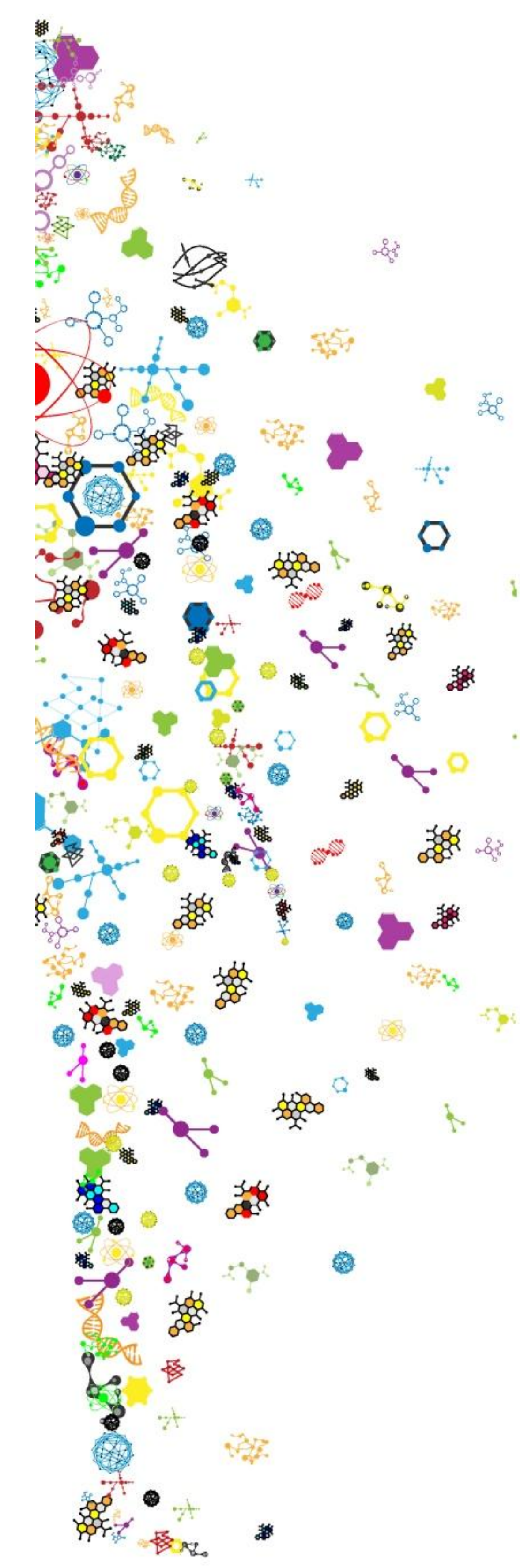
L'ESSENTIEL

- Nous comptons chacun autant de cellules humaines que de cellules microbiennes.
- Nos microbes influent sur nombre de mécanismes physiologiques dans tout l'organisme.
- *Homo sapiens* et ses microbes forment ainsi un métahumain, *Chosmo sapiens*.
- La question de l'identité humaine, soulevée autour des cyborgs, hommes augmentés de prothèses, prend ici une nouvelle dimension.
- Et l'on n'est pas encore à l'ère des cyborgs microbiologiques...

Avec les progrès de la microbiologie, la conception de l'identité humaine ne cesse d'évoluer et de s'éloigner de l'anthropocentrisme de l'âge classique. En prenant conscience des rôles cruciaux joués par des partenariats microbiens tout au long de son histoire, *Homo sapiens* redécouvre sa nature. Il est *Chosmo sapiens*, un collectif « métahumain » dont les développements passés, présents et à venir dépendent fondamentalement des microorganismes (d'où le terme choisi, fusion littérale du genre humain et du cosmos microbien qui le compose). Cette prise de conscience n'est pas mineure. Un parallèle avec les réflexions sur l'homme augmenté aide à en comprendre les enjeux. Car ce n'est pas la première fois (ni la dernière) que notre espèce est amenée à questionner son identité.

Aujourd'hui, la planète est principalement peuplée de microorganismes unicellulaires (bactéries, archées, eucaryotes unicellulaires) et de virus. Les scientifiques estiment le nombre des premiers à 5×10^{30}, tandis que les seconds seraient 10 à 100 fois plus nombreux. Tous ces petits êtres évoluent très rapidement, se modifient les uns les autres et changent le cours de la vie sur Terre. Pourtant, plutôt que ce bouillonnement fascinant d'innovations, de luttes intestines et de coopérations agitant l'infiniment petit, c'est souvent *Homo sapiens*, notre espèce, qui est au cœur de l'attention scientifique et philosophique.

L'anthropocentrisme n'est pas né de la dernière pluie et cette perspective nous est très familière. Nous nous sommes



tous interrogés un jour sur le propre de l'homme, à la recherche de caractéristiques singulières dans notre développement, notre comportement, notre système immunitaire, notre conscience, notre langage. Mais difficile de rester entre soi pour répondre à ces questions. Les développements de la théorie de l'évolution nous plongent d'emblée dans une perspective plus large : *Homo sapiens* est le résultat d'une longue histoire.

L'humain, hybride par nature

Celle-ci a commencé il y a très longtemps, au moins deux milliards d'années de cela. Sur Terre, deux types de microbes, les archées et les bactéries, se partageaient la planète, coopérant parfois. D'un partenariat endosymbiotique – une bactérie ancestrale emboîtée dans une archée ancestrale – une nouvelle forme de vie a émergé : la cellule eucaryote dont nous dérivons tous.

La raison pour laquelle cette étape lointaine de notre histoire ne peut pas être passée sous silence est que chacune de nos cellules en porte encore de nombreuses traces. D'une part, nos instructions génétiques se sont développées sur la base d'un mélange d'instructions ancestrales, certaines provenant de la bactérie, d'autres de l'archée, ce qui signifie que dès les origines, nous sommes fondamentalement hybrides sur le plan génétique. Puis au cours du temps, d'autres gènes, apportés par des virus et des rétrotransposons – des séquences d'ADN apparentées aux rétrovirus et capables de se déplacer dans le génome (les rétrovirus sont une famille de virus à ARN qui rétrotranscrivent leur génome en ADN avant de l'insérer dans celui de leur hôte) – sont aussi venus s'inviter dans les génomes de nos ancêtres. Les premiers représenteraient aujourd'hui 8 % des séquences de notre ADN, les seconds 34 %. Par ailleurs, l'intérieur de nos cellules abrite des mitochondries, qui sont les descendantes de la bactérie ancestrale. Elles fournissent des ressources énergétiques indispensables.

Nous sommes donc fonctionnellement, compositionnellement, organisationnellement mosaïques. C'est un assemblage historique, accidentel, provenant en partie des populations microbiennes et virales qui a permis le développement des caractéristiques humaines. Or c'est dans cette contingence de notre identité que pour certains le bât blesse, qu'il y a matière à repenser notre humanité faite de bric et de broc (microbiens).

Prenez nos mitochondries : ce sont certes de précieuses usines productrices d'énergie, mais elles sont aussi impliquées dans certaines de nos maladies, et limitent peut-être notre longévité. Fruit du hasard et du bricolage évolutif, *Homo sapiens* n'est pas aussi efficace, parfait, endurant que certains pourraient le souhaiter. Les théoriciens du posthumanisme ont donc proposé d'augmenter *Homo sapiens*, d'y ajouter des pièces pour rendre notre corps et notre esprit plus performants. Certains *Homo sapiens* se sont rêvés cyborgs : êtres duaux avec des traits humains, des prothèses technologiques et surtout des propriétés nouvelles construites collectivement à l'interface entre l'humain et la machine.

La raison pour laquelle nous mentionnons ici les cyborgs est que plusieurs questions posées par les posthumanistes pour déterminer où se niche notre humanité aident à comprendre intuitivement celles qui se posent aujourd'hui au sujet de *Chosmo sapiens*, et donc à saisir des aspects importants de la révolution microbiomique en cours. Par exemple, le lien entre le corps et l'identité humaine dans le cas des cyborgs semble ténu. Cesse-t-on d'être un humain au-delà d'une certaine quantité de prothèses technologiques ou bien quand une majorité de nos traits sont construits à l'interface homme-machine ?

Plusieurs questions soulevées par les posthumanistes pour déterminer où se niche notre humanité aident à comprendre celles qui se posent sur *Chosmo sapiens*

Par ailleurs, la capacité d'évolution du corps humain semble moindre et moins rapide que celle des prothèses technologiques. Dans ce cas, l'association avec des composants extrahumains évoluant plus vite que nous peut-elle nous faire perdre ou dépasser notre identité ? Enfin, l'évocation des

cyborgs éveille des craintes manifestes. Que se passera-t-il si l'interface homme-machine se révèle instable ? La transformation de l'identité humaine sera peut-être *de facto* limitée, moins radicale qu'annoncée. À l'inverse, n'y a-t-il pas un risque que ce système homme-machine se déshumanise entièrement, si les technologies composant les cyborgs sont manipulables de l'extérieur ?

Des questions semblables sont soulevées par la découverte de *Chosmo sapiens*, avec une nuance de taille. *Chosmo sapiens* n'est pas un cyborg, ce n'est pas un posthumain. *Homo sapiens* a toujours été *Chosmo sapiens*, simplement il ne le savait pas. S'il doit être qualifié de façon technique, *Chosmo sapiens* est un métahumain. Il est coconstruit depuis ses origines par des éléments du monde microbien avec lequel il est indéfectiblement lié. Autrement dit, nous sommes fondamentalement pluriels.

L'évolution de **Chosmo sapiens** passera par celle de ses résidents intérieurs

La part des microbes dans l'évolution humaine

Pourquoi cela affecte-t-il notre identité ? En chacun d'entre nous, il y a autant de cellules humaines (hybrides, donc) que de cellules microbiennes, 100 à 150 fois plus de familles de gènes microbiens que de familles de gènes humains. Le lien entre corps humain et identité est donc plus ténu que nous ne le pensions.

La part de l'interface humain-microbes, encore à établir, est aussi probablement non négligeable. Le microbiome humain – l'ensemble des microbes et de leurs gènes qui interagissent avec notre organisme – affecte ainsi à tout le moins la formation des os, la vascularisation des intestins, le métabolisme, le développement du système immunitaire et, en psychotrope naturel, joue peut-être aussi un rôle dans notre comportement (nous rendant plus ou moins anxieux, plus ou moins sensibles à la douleur). Résidents intérieurs, pilotes, copilotes – le rôle de nos microbes fait l'objet de profonds débats, mais manifestement influe sur des propriétés parmi les plus intimes de notre espèce.

Notre identité métahumaine est cependant dynamique à court terme, et peut-être à long terme. L'interface homme-microbiome et l'importance de son impact fluctuent au cours de nos vies parce que nos populations microbiennes changent. Un nouveau-né dépourvu de microbes serait incapable de s'alimenter dans les premiers jours de sa vie : est-il moins humain pour autant ?

Les gènes du microbiome de *Chosmo sapiens* ont en principe une bien meilleure capacité d'évolution que nos propres gènes. En effet, les microbes s'échangent des gènes par transfert latéral et disposent d'un temps de renouvellement beaucoup plus court que le nôtre : des centaines de milliers de générations de microbes se succèdent pendant une génération humaine. Dans ce cas, si notre propre génétique ne contraint pas, en la sélectionnant, la diversité de nos microbes, l'évolution de *Chosmo sapiens* passera largement par celle de ses résidents intérieurs ! L'avenir de l'humanité sera peut-être tributaire de causes extrahumaines.

De *Chosmo sapiens* à *Chaosmo sapiens*

Pour cette raison, les considérations sur la posthumanité et la métahumanité vont probablement être amenées à se croiser de plus en plus fréquemment. Puisque l'humanité dépend des microbes de manière encore plus contingente qu'on ne l'avait anticipé, certains voudront très probablement modifier nos microbiomes par des approches biotechnologiques pour augmenter *Chosmo sapiens* : façonner des cyborgs microbiologiques. Si ces approches déstabilisent *Chosmo sapiens* ou si des modifications à grandes échelles du microbiome en résultent, nous serons effectivement déshumanisés.

Avant d'inventer un « postmétahumain » et de chercher à explorer de nouvelles identités, il paraît donc judicieux de comprendre, dans le cadre d'études scientifiques contrôlées, comment humains et microbes maintiennent leur équilibre, ce qui orchestre nos affinités mutuelles, et de savoir comment les microbiomes se transmettent au cours des générations. Et si l'on doit se risquer à une prévision : parce qu'*Homo sapiens* a désormais découvert *Chosmo sapiens*, nul doute qu'il inventera aussi *Chaosmo sapiens* en explorant les multiples facettes de sa métahumanité. ■

L'AUTEUR



Éric BAPTESTE est chargé de recherche du CNRS à l'institut de biologie Paris-Seine, au sein de l'unité Évolution (UMR 7138 CNRS/université Pierre-et-Marie-Curie).

BIBLIOGRAPHIE

É. Bapteste, **Conflits intérieurs : Fable scientifique**, Éditions Matériologiques, 2015.

É. Bapteste, **Les gènes voyageurs : L'odyssée de l'évolution**, Belin, 2013.

F. Sommer et F. Bäckhed, **The gut microbiota – masters of host development and physiology**, *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 11(4), pp. 227-238, 2013.



BULLETIN D'ABONNEMENT ÉTUDIANT

À renvoyer complété et accompagné de votre règlement, sous enveloppe non affranchie à :
RUE DES ETUDIANTS - LIBRE RÉPONSE 80402 - 21809 QUETIGNY CEDEX

PLS16

COCHEZ LE OU LES ABONNEMENTS QUE VOUS CHOISISSEZ

- ☐ **Alternatives Economiques** | Mensuel | 11 nos + L'économie de A à Z + accès illimité à Alternatives Economiques Education
- ☐ **Beaux Arts magazine** | Mensuel | 15 nos
- ☐ **Cercle Psy** | Trimestriel | 8 nos
- ☐ **Cerveau & Psycho** | Mensuel | 10 nos
- ☐ **Courrier international** | Hebdomadaire | 30 nos
- ☐ **Grande Galerie** | Trimestriel | 8 nos
- ☐ **Histoire & Civilisations** | Mensuel | 11 nos
- ☐ **L'éléphant** | Trimestriel | 3 nos
- ☐ **L'Obs** | Hebdomadaire | 26 nos
- ☐ **La Revue des Deux Mondes** | Mensuel | 6 nos
- ☐ **Le Monde Sélection Hebdomadaire** | Hebdomadaire | 39 nos
- ☐ **Le Monde diplomatique** | Mensuel | 9 nos
- ☐ **Le 1** | Hebdomadaire | 39 nos
- ☐ **Les Inrockuptibles** | Hebdomadaire | 26 nos
- ☐ **National Geographic** | Mensuel | 10 nos
- ☐ **Philosophie magazine** | Mensuel | 10 nos
- ☐ **Polka** | Trimestriel | 10 nos
- ☐ **Population & Avenir** | Bimestriel | 7 nos
- ☐ **Pour la Science** | Mensuel | 10 nos
- ☐ **Sciences et Avenir** | Mensuel | 12 nos + 4 hors-séries
- ☐ **Sciences Humaines** | Mensuel | 11 nos
- ☐ **Society** | Quinzomadaire | 24 nos
- ☐ **Télérama** | Hebdomadaire | 21 nos
- ☐ **Time** | Hebdomadaire | 38 nos
- ☐ **Vocable** | Bimensuel | 21 nos + 1 hors-série
  ☐ Anglais ☐ Allemand ☐ Espagnol
  (cochez l'édition choisie)

TOTAL DE MA COMMANDE

☐ **1 abonnement → 39 €** ☐ **2 abonnements → 69 €** ☐ **3 abonnements → 99 €**
☐ **autre (30 € par abonnement supplémentaire), soit ______ abonnements → total __________ €**

Nom ______________________ Prénom ______________________

Adresse (France métropolitaine seulement) ______________________

____

Code Postal |_|_|_|_|_| Ville ______________________

E-mail ______________________

☐ J'accepte de recevoir des offres de Rue des Etudiants
☐ J'accepte de recevoir des offres des partenaires de Rue des Etudiants

Téléphone |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Je règle la somme de ☐ 39 € ☐ 69 € ☐ 99 € ☐ autre montant _______ € par :

☐ Chèque à l'ordre de Rue des Etudiants ☐ Carte bancaire

N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Date d'expiration |_|_|_|_| Cryptogramme (Les 3 derniers chiffres au dos de votre carte.) |_|_|_|

Date et signature obligatoires :

Les informations susvisées que vous nous communiquez sont nécessaires au traitement de votre abonnement. Conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en adressant un courrier à Rue des Etudiants. Ces données pourront être cédées à des organismes extérieurs, sauf opposition écrite de votre part à l'adresse susmentionnée.

Je suis étudiant(e) Filière ______________________ Année d'étude ______________________

Offre valable jusqu'au 30 juin 2017

Abonnez-vous encore plus vite sur ruedesetudiants.com

« Plus du tiers des microorganismes planctoniques repérés par *Tara Oceans* sont inconnus »

Pendant plus de quatre ans, le voilier *Tara* a fait le tour des océans en prélevant des échantillons de plancton. Grâce à cette moisson sans précédent, nos connaissances sur les microorganismes marins et leur écologie vont faire un pas de géant.



Éric KARSENTI, biologiste et directeur de recherche émérite au CNRS, a assuré la direction scientifique de l'expédition Tara Oceans *(2009-2013).*

Entretien avec **Éric Karsenti**

De 2009 à 2013, dans le cadre de la mission *Tara Oceans*, la goélette *Tara* a effectué un immense périple au cours duquel près de 35 000 échantillons de plancton ont été récoltés, puis envoyés pour analyse à différents laboratoires. Les premiers résultats ont été publiés en 2015. Éric Karsenti, chercheur en biologie cellulaire au Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), à Heidelberg, et lauréat 2015 de la médaille d'or du CNRS, a assuré la direction scientifique de l'expédition. Il nous explique en quoi celle-ci a consisté et pourquoi ses résultats renouvellent profondément la science du plancton et de son rôle dans les écosystèmes.

POUR LA SCIENCE

L'étude du plancton océanique et de son rôle écologique était le principal objectif de l'expédition *Tara Oceans*. Pouvez-vous nous rappeler ce que recouvre le terme de plancton ?

ÉRIC KARSENTI : Le plancton (marin) est constitué de tous les organismes vivants qui se laissent dériver à grande distance dans l'océan, même si beaucoup d'entre eux, comme les méduses, peuvent se déplacer activement sur de courtes distances. Cela inclut donc les virus, les bactéries et archées, les protistes (c'est-à-dire les eucaryotes unicellulaires tels que les protozoaires et les microalgues), le zooplancton, constitué d'animaux pluricellulaires dont la taille va d'environ 0,1 millimètre à plusieurs centimètres, et le phytoplancton (le plancton végétal).

PLS

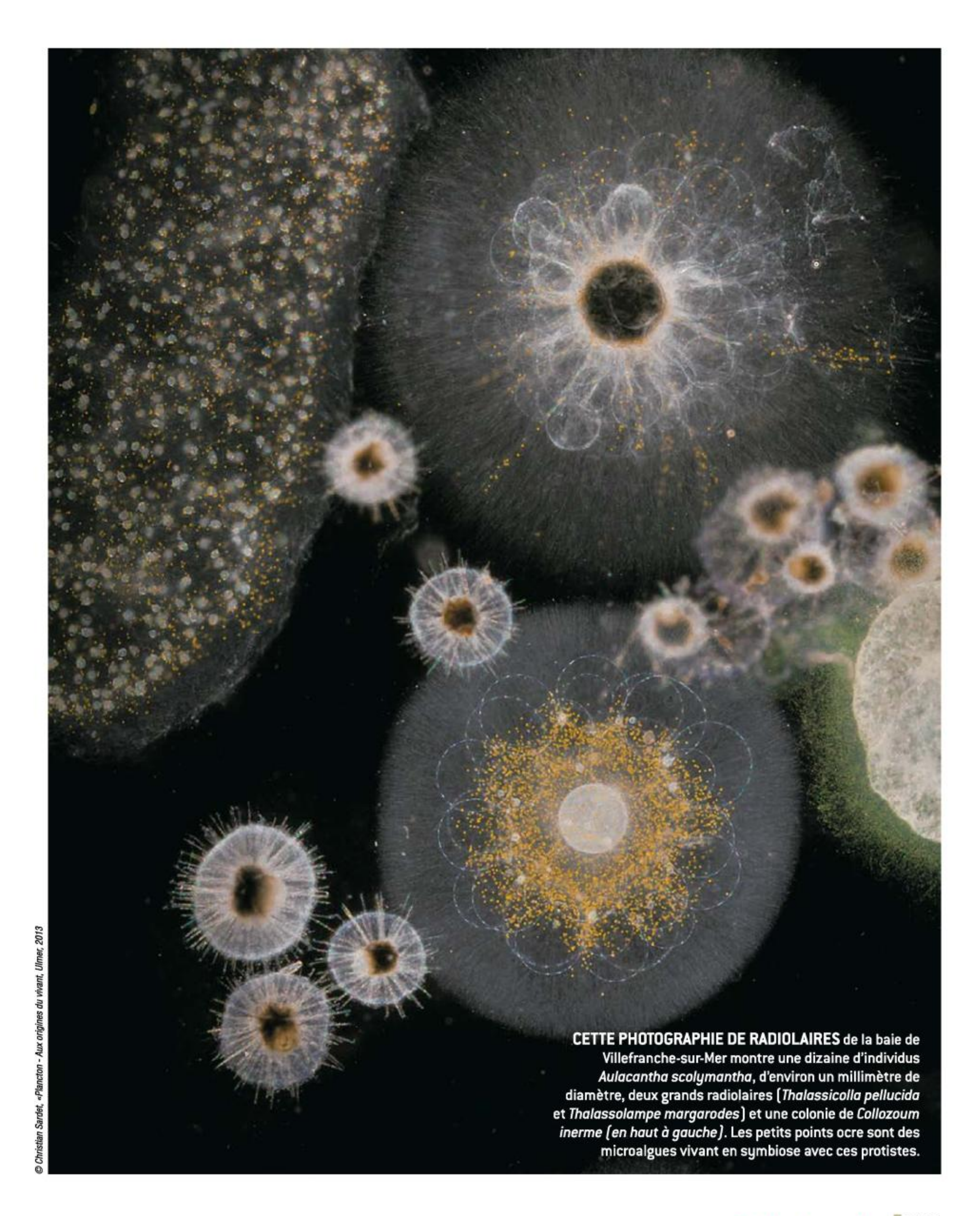
Pour quelles raisons l'expédition *Tara Oceans* a-t-elle été mise en place ?

É. K. : L'idée initiale était de monter une expédition médiatique, dans un objectif de vulgarisation scientifique, pour parler au grand public d'évolution, de biologie marine... Mais le coût d'une telle opération s'est révélé prohibitif. Par ailleurs, en discutant avec Christian Sardet et Gaby Gorsky, de l'observatoire océanologique de Villefranche-sur-Mer, ainsi qu'avec d'autres chercheurs, je me suis aperçu qu'on ne savait presque rien sur le plancton à l'échelle globale – alors même que les microorganismes marins ont joué un rôle de premier plan dans l'évolution de la vie sur Terre, par exemple en enrichissant l'atmosphère terrestre en oxygène. Ainsi a émergé, notamment au travers de discussions avec Gaby Gorsky, Colomban de Vargas et d'autres, l'idée de caractériser de façon exhaustive l'écosystème planctonique, des virus jusqu'aux larves de poissons. C'est cette vision que nous avons réussi à faire financer en partie par des organismes publics (CNRS, CEA, EMBL...). Nous avons recruté des spécialistes de diverses disciplines, sollicité la fondation Tara et sa goélette du même nom, et, ce qui était une partie essentielle de l'entreprise, nous avons défini les procédures d'échantillonnage, en fonction des classes d'organismes et des objectifs scientifiques que nous nous sommes fixés.

PLS

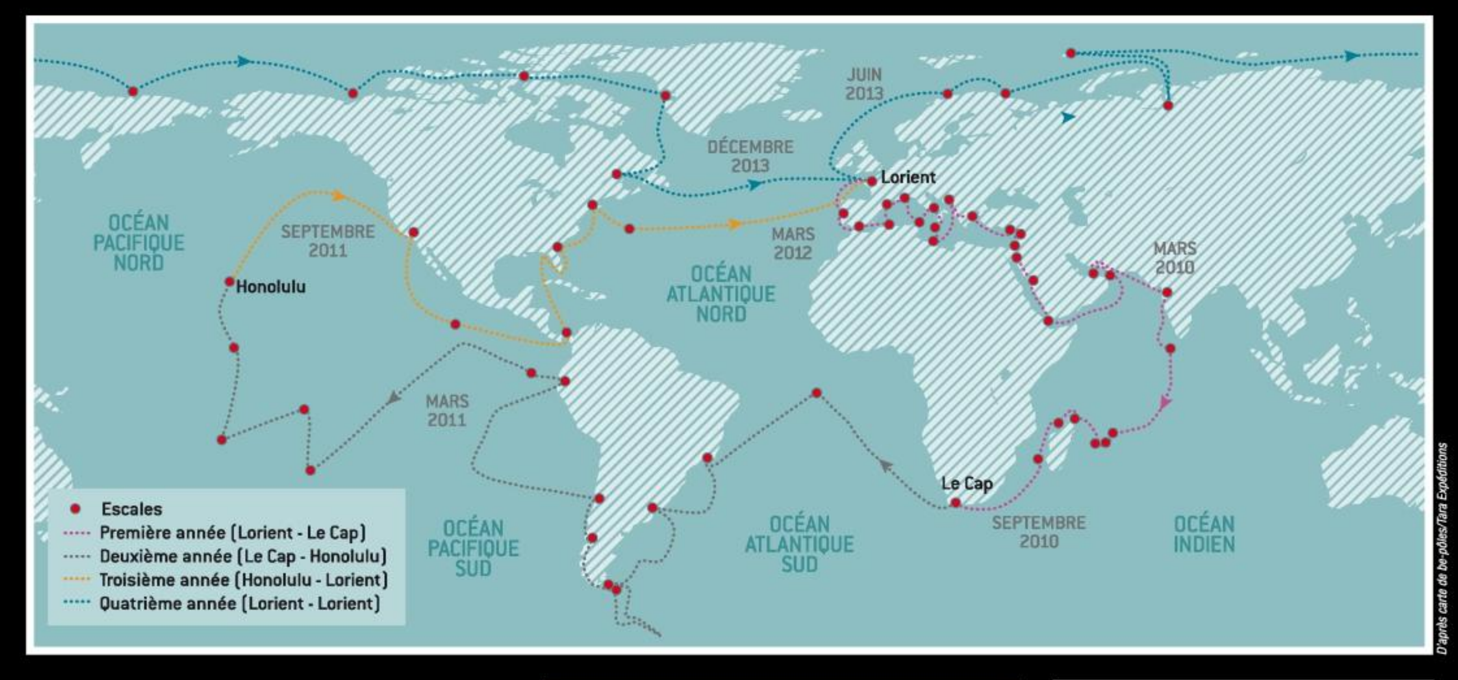
Y a-t-il eu dans le passé d'autres missions analogues d'exploration du plancton ?

É. K. : Depuis Darwin et son grand voyage autour du monde à bord du *Beagle*, et surtout l'expédition du *Challenger* (1872-1876) qui est à l'origine de l'océanographie moderne, il y a eu peu d'expéditions à long terme en circumnavigation avec un programme intégré. Mais il y a une dizaine d'années, le biologiste et homme d'affaires américain Craig Venter a monté une expédition d'échantillonnage de la diversité génétique



© Christian Sardet, «Plancton - Aux origines du vivant, Ulmer, 2013

CETTE PHOTOGRAPHIE DE RADIOLAIRES de la baie de Villefranche-sur-Mer montre une dizaine d'individus *Aulacantha scolymantha*, d'environ un millimètre de diamètre, deux grands radiolaires (*Thalassicolla pellucida* et *Thalassolampe margarodes*) et une colonie de *Collozoum inerme (en haut à gauche)*. Les petits points ocre sont des microalgues vivant en symbiose avec ces protistes.







QUELQUES MICROORGANISMES DU PLANCTON photographiés dans le cadre de la mission *Tara Oceans*. De gauche à droite : le radiolaire *Eucyrtidium acuminatum* (océan Indien), une diatomée (océan Indien), le dinoflagellé *Ceratium pentagonum* (Atlantique Sud), la diatomée *Planktoniella sol* (océan Indien), le dinoflagellé *Ornithoceras magnificus* (océan Indien).

des bactéries océaniques. Cette *Global Oceanic Sampling Expedition,* qui s'est déroulée de 2004 à 2006, a consisté à pomper l'eau en surface pour recueillir les bactéries et séquencer globalement leurs génomes. En cela, Craig Venter a été un précurseur de la métagénomique, démarche qui consiste à analyser le matériel génétique de toute une population d'organismes différents. Mais d'une part les techniques de séquençage de l'époque étaient encore rudimentaires, d'autre part cette exploration se limitait à la génétique et ne cherchait pas du tout à caractériser l'écologie des communautés microbiennes. Son envergure n'est donc pas comparable à celle de *Tara Oceans*.

PLS

De quelle façon la mission *Tara Oceans* se déroulait-elle ?

É. K. : L'équipage était constitué de six marins, six scientifiques, un journaliste et un artiste. Nous naviguions pendant trois ou quatre jours, puis restions en station 60 heures en général pour collecter des échantillons à différentes profondeurs – de la surface jusqu'à 600 mètres.

Pour les protistes et autres microorganismes, il suffisait de pomper et filtrer une centaine de litres d'eau. Pour les organismes plus gros, qui sont plus parsemés, il fallait des volumes d'eau beaucoup plus importants qu'il n'était pas question de pomper : cela aurait nécessité des moyens trop lourds. Leur récolte s'effectuait donc en laissant traîner des filets, équipés de débitmètres et dont la maille avait une taille adaptée aux organismes visés.

Les échantillons étaient généralement conservés à –20 °C, parfois à la température de l'azote liquide (–195 °C) ; certains organismes collectés étaient placés dans du formol. Tous les mois ou deux, on les expédiait à l'EMBL, à Heidelberg, qui les répartissait ensuite entre le Genoscope, à Évry, et les laboratoires de Villefranche-sur-Mer, de Roscoff, de Barcelone et de l'université de l'Arizona. Cela représentait à chaque fois environ une tonne de matériel !

PLS

Les sites d'échantillonnage étaient-ils choisis au hasard ?

É. K. : Pas du tout. Nous nous sommes efforcés de faire un choix de stations représentatives (il y en a eu 210 au total) en nous appuyant sur des cartes satellitaires dressées par des océanographes, en tenant compte des paramètres environnementaux (vent, température, courant, etc.), de la richesse ou de la pauvreté du milieu, des particularités de certains endroits... Nous voulions un échantillonnage non seulement représentatif et assez complet, mais aussi qui soit corrélé avec les données environnementales et l'histoire océanographique de la masse d'eau sondée. C'est ce qui fait la force de *Tara*



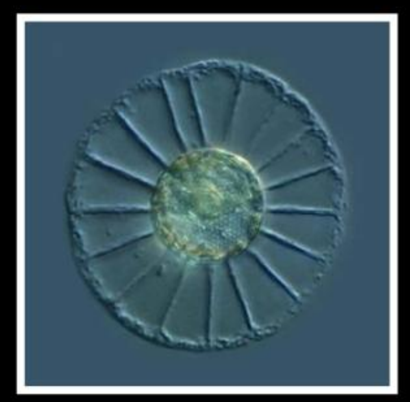


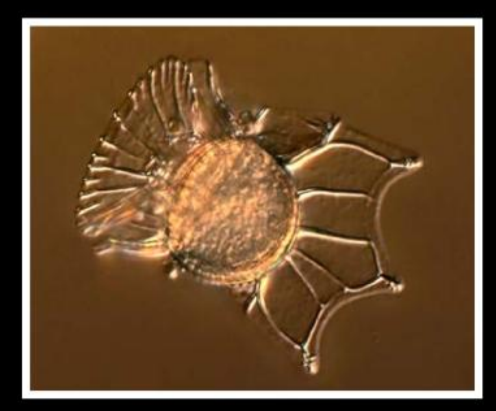
© V. Hilaire - Tara Expéditions

© Latreille-Tara Expéditions

L'EXPÉDITION *TARA OCEANS*, qui a démarré en septembre 2009 et s'est achevée en décembre 2013, a couvert presque tous les océans *(à gauche)*. La goélette *Tara (ci-contre)* a effectué un parcours de quelque 140 000 kilomètres. Son équipage comprenait six scientifiques, qui s'assuraient notamment du bon déroulement des prélèvements *(ci-dessus, des filets à plancton de type « Bongo »)* et de la préservation des échantillons.







Oceans : une telle approche écosystémique n'avait jamais été adoptée auparavant.

PLS

Comment les échantillons sont-ils analysés ?

É. K. : Les analyses sont de deux types. Il s'agit d'une part d'imagerie, d'autre part de séquençage. L'imagerie, par microscopie, par cytométrie en flux, etc., est essentiellement faite dans les laboratoires que j'ai mentionnés, mais il y avait aussi de l'imagerie réalisée *in situ*, grâce à une caméra que l'on immergeait à des profondeurs variables (entre la surface et 1 000 mètres de profondeur) et qui permettait d'enregistrer des images d'organismes de taille supérieure à 0,5 millimètre environ.

Quant au séquençage, il est question aussi bien de métagénomique, c'est-à-dire du séquençage de l'ADN global de l'échantillon, que de métatranscriptomique, c'est-à-dire du séquençage de son ARN. Ces analyses apportent des informations sur la diversité génétique et taxonomique de chaque échantillon, ainsi que sur les gènes exprimés. À ces « métaséquençages » s'est ajouté le séquençage de quelques génomes entiers de petits organismes eucaryotes, afin de fournir des références de comparaison. De ce point de vue, le Genoscope, sous l'impulsion de Jean Weissenbach puis de Patrick Wincker, a réalisé un travail colossal et d'une très grande qualité.

PLS

Qu'a-t-on ainsi appris sur la diversité du microplancton marin ?

É. K. : Pour les protistes, les données des séquençages effectués jusqu'ici indiquent qu'ils regroupent de l'ordre de 150 000 genres, alors qu'on en connaissait une dizaine de milliers seulement. En termes d'espèces, cela fait bien sûr beaucoup plus, peut-être entre 1 et 10 millions. Et le tiers environ de ces unités taxonomiques n'ont pu être rattachées à aucun des groupes connus d'eucaryotes... Pour ce qui est des virus et bactéries, les analyses montrent qu'ils englobent près de 40 millions de gènes différents, dont la plupart (59 %) semblent bactériens. Une partie des gènes répertoriés proviennent d'études et missions antérieures, mais plus de 80 % d'entre eux proviennent du recensement de *Tara Oceans*. On estime aussi qu'environ 30 % des dizaines de milliers d'espèces de bactéries contenues dans les échantillons de *Tara Oceans* n'étaient pas connues de la science. Ce chiffre serait de l'ordre de 90 % pour les virus.

PLS

Une publication récente livre des résultats surprenants concernant des protistes nommés rhizaires. De quoi s'agit-il ?

É. K. : Les rhizaires constituent un grand groupe de protistes auquel appartiennent

notamment les radiolaires. Ils ont un squelette minéral dont émergent des pseudopodes. Certains rhizaires sont des géants dans le microplancton et peuvent atteindre plusieurs centimètres, mais ils sont extrêmement fragiles et passent donc le plus souvent inaperçus dans les prélèvements. Avec plusieurs autres chercheurs, Tristan Biard, de la station biologique de Roscoff, a étudié les rhizaires de taille supérieure à 0,6 millimètre en examinant 1,8 million d'images prises par une caméra spéciale immergée, dans le cadre de 11 campagnes océaniques qui se sont déroulées entre 2008 et 2013, en particulier celle de *Tara Oceans*.

PLS

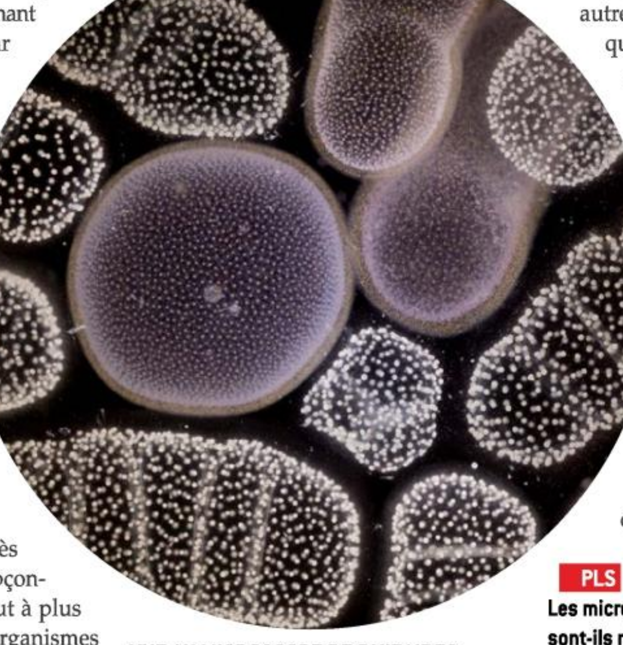
Et quels ont été les résultats ?

É. K. : Cette étude a notamment permis d'estimer la biomasse constituée par les rhizaires vivant dans les 200 premiers mètres de profondeur. Elle se révèle énorme, très supérieure à ce que l'on soupçonnait : en carbone, elle équivaut à plus de 5 % de celle de tous les organismes marins. De plus, les rhizaires sont relativement abondants dans les vastes régions océaniques pauvres en nutriments, où ils seraient avantagés par leur capacité à vivre en symbiose avec des microalgues. Leur biomasse y est équivalente à celle de tous les autres organismes planctoniques de taille comprise entre 0,2 et 20 millimètres. Ces découvertes modifient notre compréhension des écosystèmes planctoniques, et suggèrent que les rhizaires pourraient avoir un poids important dans le bilan des flux de carbone des océans.

PLS

Y a-t-il d'autres études de *Tara Oceans* qui portent sur les flux de carbone ?

É. K. : Lionel Guidi, du laboratoire de Villefranche-sur-Mer, et d'autres chercheurs en ont publié une en même temps que celle de l'équipe associée à Tristan Biard. En s'appuyant sur des analyses informatiques et génétiques, ils ont caractérisé certains réseaux d'organismes planctoniques qui sont associés à l'export de carbone dans les régions océaniques pauvres en nutriments, l'export de carbone désignant le processus par lequel le carbone contenu dans les organismes marins finit par couler et par se retrouver séquestré dans les fonds. Mais il reste encore beaucoup à comprendre...



VUE AU MICROSCOPE DE RHIZAIRES formant des colonies, qui peuvent atteindre plusieurs centimètres. Chaque point blanc représente un individu (unicellulaire) de la colonie. *Tara Oceans* a révélé l'importance de leur biomasse.

PLS

Comment étudie-t-on les interactions de tous ces organismes ?

É. K. : Des méthodes bio-informatiques permettent, à partir des données des séquençages de l'ADN et de l'ARN des échantillons, qui renseignent sur la nature et l'abondance des différents organismes présents, de « cartographier » les interactions. Leur principe consiste à déterminer les cooccurrences et à les analyser. L'idée est par exemple que si un taxon (un type d'organismes apparentés) donné A se retrouve systématiquement dans les échantillons où est présent le taxon B, on « prédit » que les taxons A et B sont en interaction. On vérifie ensuite les prédictions bio-informatiques en observant au microscope certains des échantillons, pour confirmer par exemple que les organismes A et B sont bien physiquement associés. On observe ainsi que la plupart des organismes sont en interaction, qu'il s'agisse de symbiose, de parasitisme ou de commensalisme. Ainsi, il n'y a quasiment pas de protistes isolés. On peut trouver aussi des relations d'exclusion (la présence d'une espèce excluant celle d'une autre), et les chercheurs ont constaté que de telles relations concernent globalement 20 % des organismes planctoniques.

Ces cartographies des réseaux d'interactions prennent également en compte les paramètres environnementaux (pH, température, concentration en phosphates...). Or le rôle des facteurs environnementaux dans la composition des communautés planctoniques s'est révélé bien moins important qu'on ne le pensait : l'environnement explique seulement 18 % des variations de composition.

PLS

Les microorganismes planctoniques sont-ils répartis de façon particulière dans les océans ?

É. K. : *Tara Oceans* a confirmé des choses que l'on savait déjà, comme le fait que la biodiversité du plancton est plus riche dans les régions tropicales ou qu'il y a plus d'abondance dans les mers froides. Mais elle a aussi montré que la circulation océanique joue un rôle particulièrement important dans la façon dont se distribuent les communautés d'organismes planctoniques.

Par exemple, une étude a porté sur l'influence des anneaux d'Agulhas (ou anneaux des Aiguilles), de vastes tourbillons qui se forment à l'est de l'Afrique du Sud, entre l'océan Indien et l'océan Atlantique sud. Les données de *Tara Oceans* ont montré que ces anneaux forment une sorte de barrière qui isole l'une de l'autre les communautés planctoniques des deux océans. Plus généralement, l'analyse des données de l'expédition devrait fournir une vision globale de la concentration des organismes planctoniques et de leur diversité selon les régions. Et la

comparaison avec ce que l'on sait sur les poissons sera sans doute utile pour la gestion des pêcheries.

PLS

Le réchauffement climatique perturbe-t-il les populations de plancton ?

É. K. : On l'ignore pour l'instant, mais *Tara Oceans* a mis en évidence une stricte corrélation entre la température et la composition en archées et bactéries du plancton. Dans les profondeurs où la lumière pénètre, la température est, de fait, le principal facteur environnemental qui influe sur la composition du plancton. On devrait donc pouvoir se faire une idée de la façon dont la distribution des organismes planctoniques changera avec le réchauffement climatique. Par ailleurs, les résultats que j'ai déjà évoqués concernant les flux de carbone sont un avant-goût de ce que l'on peut apprendre sur la place du plancton dans la machinerie climatique de la Terre.

PLS

Quelles suites prévoit-on à *Tara Oceans* ?

É. K. : D'abord, l'exploitation complète des échantillons et données recueillis demandera encore plusieurs années de travail. De nouvelles publications sont d'ailleurs en cours, l'une sur la circulation océanique et la répartition du plancton, une autre sur la métatranscriptomique des eucaryotes, une troisième sur les îles du Pacifique et le rôle du fer, la quatrième sur les génomes de plus d'une centaine d'organismes unicellulaires. Il reste aussi à exploiter la dernière phase de la mission, qui s'est déroulée dans l'océan Arctique. De plus, toutes les données de *Tara Oceans* sont mises en accès libre et public, ce qui permet à tous les chercheurs de les exploiter. Enfin, la goélette *Tara* vient d'entamer (en mai 2016) sa prochaine mission, *Tara Pacific*. Prévue jusqu'en 2018, elle porte sur les systèmes coralliens du Pacifique, et notamment le plancton qui y est associé... ■

Propos recueillis par Maurice MASHAAL

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Biard *et al.*, **In situ imaging reveals the biomass of giant protists in the global ocean**, *Nature*, vol. 532, pp. 504-507, 2016.

L. Guidi *et al.*, **Plankton networks driving carbon export in the oligotrophic ocean**, *Nature*, vol. 532, pp. 465-470, 2016.

Section spéciale *Tara Oceans*, *Science*, vol. 348, n° 6237, 22 mai 2015 (plusieurs articles).

C. Sardet, **Plancton - Aux origines du vivant**, Ulmer, 2013.

Microbiote : les plantes aussi !

De nombreux microorganismes interagissent avec les végétaux au niveau des racines, des feuilles, des graines... L'étude d'une plante modèle, l'arabette des dames, commence à révéler l'importance de leur rôle et les mécanismes de leur sélection.

Stéphane Uroz, Aurélie Cébron, Aurélie Deveau et Francis Martin

Nous ne sommes pas seuls ! Dans notre corps, des milliards de microorganismes microscopiques contribuent à notre santé, à notre croissance et à notre résistance aux stress environnementaux. Ces microorganismes (bactéries, champignons, virus...) constituent ce que l'on nomme un microbiote. Et de la même façon que nous hébergeons un microbiote à la surface de notre peau, dans notre système digestif et ailleurs, des microbiotes ont aussi été mis en évidence chez les autres animaux.

Des interactions nombreuses

Et les plantes ? Ont-elles aussi un microbiote ? Oui : les plantes ne poussent pas de manière axénique (en l'absence de tout germe) dans la nature. Au contraire, elles hébergent de nombreux microorganismes – bactéries ou champignons – bénéfiques ou néfastes à leur surface, dans leurs tissus et au voisinage de leur système racinaire *(voir la figure ci-contre)*.

Dès leur apparition dans les milieux aquatiques puis lors de la colonisation des environnements terrestres, les plantes ont été en interaction avec les microorganismes. La longue évolution des plantes et des microorganismes, parfois commune, a conduit au développement de nombreux types d'interactions allant de la symbiose stricte à des interactions bénéfiques ou au contraire néfastes avec des microorganismes hétérotrophes (se nourrissant de composés organiques). L'ensemble de ces interactions contribue à la nutrition et à la santé des plantes et conditionne leur développement.

Mieux comprendre le microbiote des plantes est donc un important objectif de recherche : cela devrait nous aider à développer des modes de culture plus adaptés et plus respectueux de la qualité des sols.

Décrivons d'abord la composition et la distribution spatiale du microbiote des plantes. Nous verrons ensuite quelles avancées sont venues de l'étude du microbiote d'une plante modèle, l'arabette des dames, et quelles sont les applications

LES DIVERS TISSUS ET ORGANES développés par les plantes durant leur cycle de vie constituent autant d'habitats colonisés par les microorganismes. Ces habitats sont indiqués ici, accompagnés de l'ordre de grandeur de la densité correspondante en microorganismes.



potentielles, notamment dans le cas de la dépollution des sols.

Pendant son développement, une plante passe de l'état de graine à celui d'adulte caractérisé par une partie aérienne et par une partie racinaire. On peut dès lors se demander si une plante héberge un microbiote ou plusieurs.

Plusieurs microbiotes plutôt qu'un seul

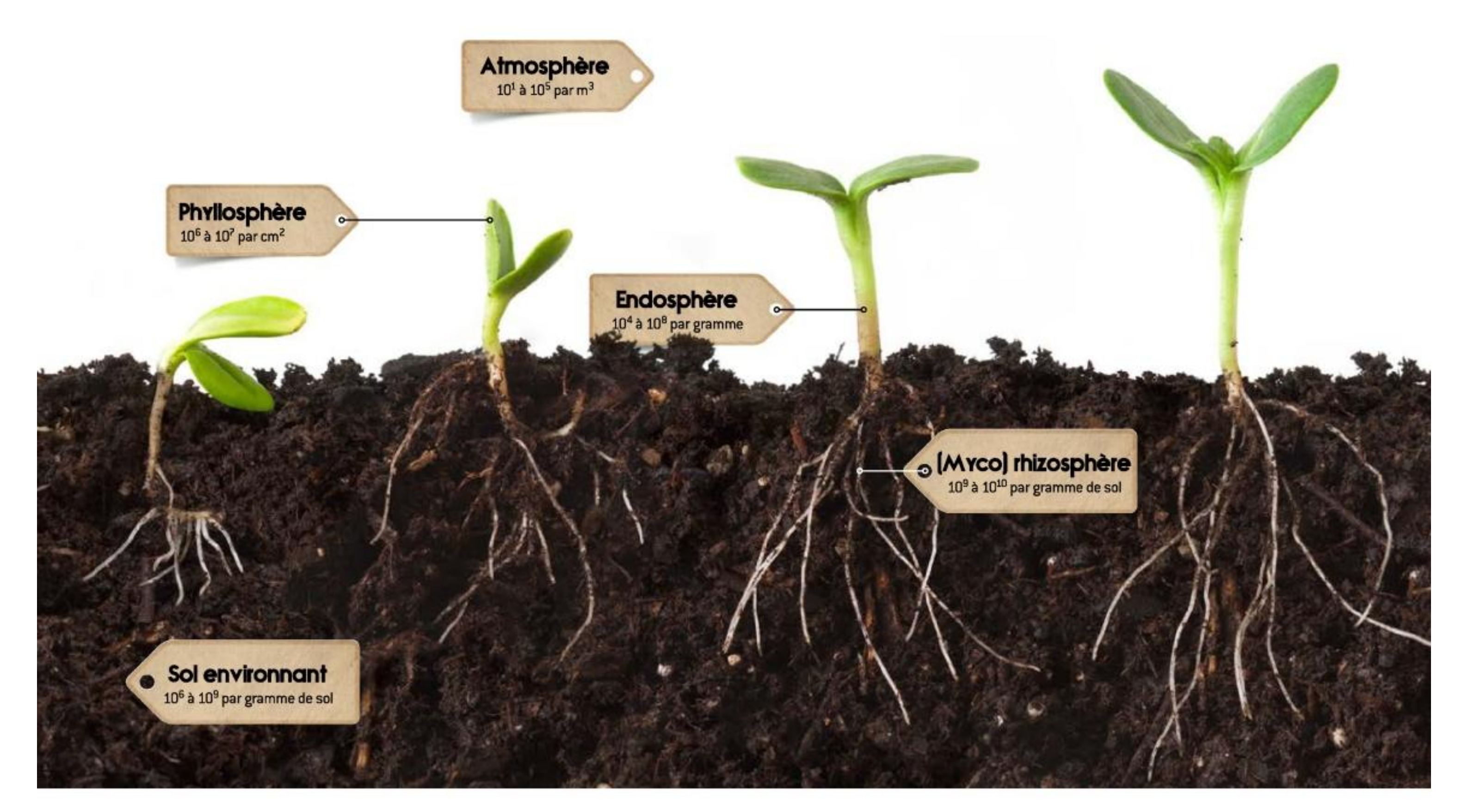
Cette question est longtemps restée sans réponse – jusqu'à l'essor récent de nouvelles techniques de séquençage d'ADN à haut débit, qui ont permis aux biologistes d'identifier finement les microorganismes contenus dans les différentes parties des plantes, aux différents stades du cycle de vie. Ces études sont en général fondées sur la reconnaissance de séquences d'ADN particulières, servant de marqueurs phylogénétiques, que l'on compare avec les séquences de référence enregistrées dans des bases internationales de données. Cela permet de déterminer les espèces ou les genres microbiens présents.

Qu'ont révélé ces études ? Dès le stade de la graine, un microbiote complexe est déjà en place à l'intérieur et à sa surface, ce qui suggère que la plante mère transmet un microbiote à sa descendance (les graines). Ce microbiote est composé de bactéries et de champignons promoteurs de croissance, qui peuvent aider à l'installation de la future plante (en permettant un meilleur accès aux nutriments par exemple), mais aussi de pathogènes qui peuvent au contraire éliminer les graines mal formées. Dès la germination de la graine dans le sol, s'enclenche une phase d'interaction avec le microbiote indigène du sol, au niveau de la zone entourant la graine et nommée spermosphère.

Ensuite, lors de sa croissance, la plante développe un ensemble d'interfaces avec son environnement : les racines, les tiges, les fleurs et les feuilles. Historiquement, c'est le microbiote de la zone racinaire – la rhizosphère – qui a été le plus étudié. Dès 1904, l'un des pionniers de la microbiologie du sol, l'Allemand Lorenz Hiltner, a décrit les propriétés physicochimiques et les fortes densités de microorganismes caractérisant la rhizosphère. Cette zone correspond aux

L'ESSENTIEL

- Comme les animaux, les plantes partagent leur vie avec une multitude de microorganismes.
- Ces communautés bactériennes et fongiques se sont spécialisées en fonction des parties de la plante qu'elles colonisent.
- Ce microbiote rend de nombreux services à la plante, qui contrôle en partie sa composition.
- L'étude du microbiote de l'arabette révèle le rôle du microbiote et les mécanismes de sa sélection.




©SINITAR/Shutterstock.com

L'ARABETTE DES DAMES *(Arabidopsis thaliana)* a attiré l'attention des chercheurs dès le début du XX[e] siècle, car sa petite taille permet la culture simultanée de milliers de plants en laboratoire *(photographie ci-dessus)*. Son cycle de vie de deux mois, les milliers de graines qu'elle produit, la petite taille de son génome et la possibilité de la manipuler génétiquement pour tester des hypothèses de travail en ont fait la plante modèle des laboratoires de biologie végétale.

quelques millimètres de terre entourant la racine : elle est sous l'influence des rhizodépôts (composés chimiques libérés par la racine). Plus tard, cette définition a été complétée par l'Italien Angelo Rambelli, qui a intégré au concept de rhizosphère la présence et l'action des champignons symbiotiques associés au système racinaire de certaines plantes, d'où le concept de mycorhizosphère (du grec *múkês* pour « champignon » et *rhiza* pour « racine »).

En dehors de la rhizosphère, de nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'un microbiote à l'intérieur des tissus des plantes, c'est-à-dire dans l'endosphère. Il se distingue de celui de la rhizosphère, tant en termes de complexité que de densité, bien que beaucoup de groupes bactériens semblent communs. Cette distinction a notamment été mise en évidence récemment par une équipe de chercheurs du laboratoire américain d'Oak Ridge, en comparant les microbiotes rhizosphériques et endosphériques du peuplier.

Enfin, la dernière interface développée par la plante avec son environnement correspond aux feuilles : la phyllosphère. Le microbiote correspondant est-il issu du microbiote du sol, de la plante mère ou au contraire de dépôts atmosphériques ? Si la réponse est aisée pour certains pathogènes apportés par le vent tels que la rouille foliaire du peuplier *(Melampsora larici-populina)*, il n'en est pas de même pour les autres microorganismes.

En effet, les fortes fluctuations de température et d'humidité, l'irradiation par les ultraviolets et la faible quantité de nutriments disponibles suggèrent que la part stable du microbiote de la phyllosphère doit être adaptée aux conditions régnant à la surface des feuilles. À ce titre, plusieurs travaux sur différentes plantes ont révélé un enrichissement en bactéries capables de dégrader le chlorométhane, un composé produit abondamment par les feuilles végétales, mais qui est aussi un polluant issu de l'industrie.

▪ LES AUTEURS

Stéphane UROZ est directeur de recherche de l'Inra dans l'unité Interactions arbres-microorganismes (unité mixte Inra-université de Lorraine), où travaillent également **Aurélie DEVEAU**, chargée de recherche, et **Francis MARTIN**, directeur du laboratoire d'excellence ARBRE.
Aurélie CÉBRON est chargée de recherche du CNRS au Laboratoire interdisciplinaire des environnements continentaux (unité mixte CNRS-université de Lorraine).

Un microbiote structuré

Ainsi, les différentes interfaces (organes et tissus) de la plante sont chacune caractérisées par un microbiote spécifique, potentiellement capable de promouvoir la nutrition, la santé et la croissance de l'hôte. Cette première description suggère aussi qu'une partie du microbiote spécifique de chaque interface végétale est contrôlée par la plante au travers de signaux complexes, qui peuvent varier d'une interface à une autre.

Pour autant, comment se structure le microbiote des plantes ? Pour mieux le comprendre, de nombreux chercheurs à travers le monde ont multiplié les expériences sur diverses espèces, notamment des arbres comme dans notre équipe, mais surtout sur l'arabette des dames *(Arabidopsis thaliana)*. Cette plante est, dans les laboratoires de biologie végétale, l'équivalent de la souris des laboratoires de biologie animale *(voir la photographie ci-dessus)*. Son étude a contribué à la compréhension de multiples processus d'intérêts agronomiques (morphogenèse des fleurs et des graines, résistance aux stress, tolérance au broutage...) et à la mise en lumière des mécanismes par lesquels les plantes se défendent. Mais le rôle de son microbiote n'avait jamais été évalué jusque-là.

Récemment, plusieurs équipes de recherche, notamment à l'institut Max-Planck de Cologne et à l'université de Caroline du Nord, ont commencé à caractériser le microbiote de l'arabette pour tenter de comprendre ce qui régit sa composition et son fonctionnement. Ces questionnements sont d'importance : comme la composition du microbiote influe sur la nutrition, sur la croissance et sur la santé de la plante

hôte, les réponses aideraient à développer des méthodes agronomiques faisant moins appel aux engrais et à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés.

Pour tenter de comprendre les paramètres régulant le microbiote de l'arabette, les chercheurs ont utilisé des graines collectées dans différentes régions du monde. Ces graines, qui ont un fond génétique différent et portent un microbiote indigène, ont été semées en conditions contrôlées dans différents types de sols. Il s'agissait de comprendre si le microbiote (essentiellement bactérien) de l'arabette est déterminé par le fond génétique de la plante et le microbiote de la graine ou par celui du sol dans lequel elle était plantée.

Pour chaque type de sol et pour chaque origine d'arabette, une analyse comparative fondée sur le séquençage à haut débit du gène *16S rDNA* (un des principaux marqueurs phylogénétiques chez les bactéries) a été réalisée sur des échantillons prélevés dans le sol à distance des racines, dans le sol au contact des racines (la rhizosphère) et à l'intérieur des racines (l'endosphère).

Cette approche a mis en évidence que, pour chaque origine d'arabette et quel que soit le type de sol, les microbiotes issus du sol, de la rhizosphère et de l'endosphère sont tous différents, mais interdépendants. Ainsi, le microbiote rhizosphérique est fortement déterminé par le microbiote du sol, lui-même déterminé par les propriétés physicochimiques de la terre, tandis que le microbiote endosphérique est plus fortement déterminé par l'origine de l'arabette. Par conséquent, le microbiote de l'arabette est en partie déterminé par un héritage de communautés microbiennes endosphériques et par l'enrichissement de taxons particuliers du sol à la surface des racines.

Les microbiotes issus du sol, de la rhizosphère et de l'endosphère sont différents et interdépendants.

Comment s'opère cette sélection ? Deux hypothèses ont été proposées. Selon la première, le microbiote résulterait de l'enrichissement en espèces microbiennes spécifiques capables de consommer les nutriments sécrétés par les racines (exsudats) et les dépôts racinaires. Selon la seconde hypothèse, la plante utiliserait son système de défense contre les maladies pour contrôler aussi son microbiote. Il faut savoir que le système de défense des plantes contre des

Les champignons, des acteurs importants du microbiote des plantes

Les champignons constituent la partie visible du microbiote végétal. En effet, que ce soit dans la litière, dans les couches supérieures du sol ou à la surface des feuilles, les champignons laissent entre-apercevoir des réseaux d'hyphes (filaments fongiques), des carpophores (le « champignon » du langage courant) et des symptômes foliaires visibles à l'œil nu.

De nombreuses espèces de champignons établissent des relations équilibrées et durables avec leurs partenaires végétaux (par exemple les symbioses mycorhiziennes ou lichéniques).

Ce type d'interaction entre plante et champignon symbiotique est très ancien, puisque dès que les Archégoniates, les ancêtres des plantes actuelles, ont quitté les océans primitifs afin de coloniser la terre ferme, il y a environ 450 millions d'années, elles ont bénéficié de l'aide efficace des champignons symbiotiques. Ces champignons semblent avoir joué dès cette époque reculée un rôle important pour les plantes dans la tolérance à la sécheresse et dans l'accès aux nutriments.

De nos jours, on peut rencontrer différents types de champignons symbiotiques associés aux racines des plantes. Les racines colonisées par ces champignons sont appelées des mycorhizes. L'étude de ces associations symbiotiques a conduit à l'identification de plusieurs types de mycorhizes (endomycorhizes arbusculaires, ectomycorhizes, mycorhizes arbutoïdes, etc.).

Quel que soit le type d'association, les champignons symbiotiques contribuent à la nutrition hydrominérale (eau, azote, phosphore) de leur hôte végétal et sont capables d'en modifier la physiologie, permettant ainsi à la plante de s'adapter aux conditions environnementales.

L'amélioration de la nutrition des plantes est notamment due à la capacité qu'ont les champignons mycorhiziens de former de véritables réseaux mycéliens issus des racines mycorhizées, qui explorent de grandes surfaces de sol et s'insinuent dans des pores inaccessibles aux racines des plantes. Cette association multiplie ainsi la surface d'absorption des plantes.

Par ailleurs, les champignons mycorhiziens ont aussi une très grande efficacité dans l'altération des minéraux, dans la minéralisation de la matière organique et dans le transfert à la plante de nutriments tels que l'azote, le phosphore et d'autres ions nutritifs. On a estimé qu'en échange de ces nutriments, 5 à 20 % des sucres issus de la photosynthèse sont alloués au symbiote mycorhizien par la plante hôte.

L'association entre plantes et champignons mycorhiziens constitue donc une importante stratégie végétale. Pour autant, la composition et le fonctionnement des communautés mycorhiziennes restent encore mal connus. Heureusement, la recherche se poursuit...

microorganismes pathogènes est en grande partie régulé par trois hormones végétales : l'acide salicylique, l'acide jasmonique et l'éthylène. Ces trois phytohormones, produites seules ou simultanément par les cellules végétales attaquées, activent les mécanismes de défense et signalent au reste de la plante qu'une infection est en cours.

Pour tester ces deux hypothèses, les chercheurs ont comparé les microbiotes de lignées d'arabettes portant des mutations génétiques relatives à la production des trois phytohormones ou des exsudats racinaires avec celui de la lignée sauvage. Cette comparaison a révélé que les microbiotes rhizosphériques des lignées sauvages et mutantes sont très différents, ce qui confirme le rôle des exsudats racinaires déjà mis en évidence sur d'autres plantes.

Ces travaux, menés grâce au séquençage à haut débit, ont en outre mis en évidence pour la première fois que, parmi les phytohormones du système de défense de l'arabette, seul l'acide salicylique joue un rôle notable dans la structuration du microbiote endosphérique.

En résumé, l'arabette sélectionne en partie son microbiote racinaire par l'intermédiaire de son système immunitaire et de la production d'exsudats racinaires ; mais la structuration de son microbiote dépendrait aussi fortement d'autres facteurs extrinsèques, dont elle n'a pas la maîtrise (nature du sol, température, humidité...).

Un rôle dans la floraison

Outre cette avancée dans la compréhension de la structuration du microbiote de l'arabette, des études récentes ont confirmé le rôle des microorganismes dans le développement de la plante, en particulier dans sa floraison. Pour ce faire, des chercheurs de l'université Cornell, aux États-Unis, ont sélectionné des arabettes fleurissant précocement ou au contraire tardivement, et récolté leurs graines pendant plusieurs générations. À chaque génération, le microbiote associé aux racines de ces plantes était collecté puis réinoculé à la génération suivante.

Après dix générations, cette démarche devait conduire les chercheurs à la sélection potentielle de deux microbiotes, l'un accélérant la floraison, l'autre la retardant. Ces deux microbiotes ont ensuite été inoculés à des arabettes « naïves », c'est-à-dire qui n'avaient pas subi de sélection, et à des choux. Or ces travaux ont mis en évidence que l'on obtient une floraison précoce avec le microbiote issu de la sélection de plantes à floraison précoce ; de même, on constate une floraison retardée quand on réinocule le microbiote issu de la sélection de plantes à floraison tardive.

Même si les mécanismes impliqués dans le processus demeurent inconnus, ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur le plan agronomique : ils suggèrent que l'on pourrait moduler des traits végétaux (floraison, résistance à la sécheresse ou aux maladies) à l'aide du microbiote, indépendamment du fond génétique des plantes.

En dehors des aspects agronomiques, le microbiote des plantes joue aussi un rôle important dans les sols pollués par des métaux lourds ou des composés organiques toxiques persistants tels que les hydrocarbures.

Pour pousser sur ces sols, la plupart des plantes acquièrent dans leur rhizosphère un microbiote capable d'immobiliser les métaux ou de biodégrader les polluants organiques, jouant ainsi un rôle de barrière protectrice pour la plante.

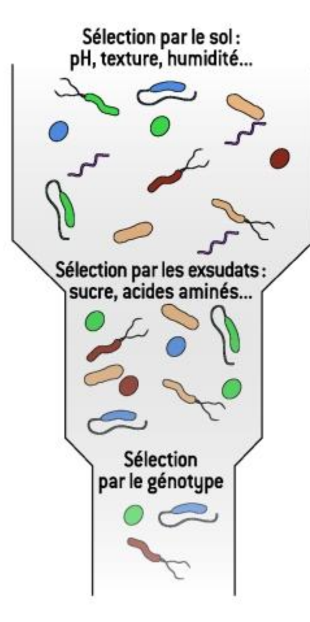
Toutefois, certaines plantes, dites hyperaccumulatrices, favorisent un microbiote capable de solubiliser les métaux, ce qui augmente leur absorption dans la plante. Ainsi, l'arabette de Haller *(Arabidopsis halleri)* accumule deux fois plus de cadmium dans un sol natif que dans une terre stérilisée. Ce microbiote spécialisé, préadapté et tolérant aux métaux serait même en partie transféré de la plante mère à la descendance, par colonisation des graines.

De la même façon, des microorganismes capables de dégrader les hydrocarbures ont été détectés à la surface des graines de certaines plantes et dans leur rhizosphère. Ils procurent à leur plante hôte un avantage adaptatif pour se développer sur les sols pollués. Ces phénomènes naturels peuvent être mis à profit dans la recherche de bioprocédés de dépollution. La mise au point de telles techniques, combinant les potentiels des plantes et de leur microbiote associé – ce que l'on nomme la phytoremédiation –, est aujourd'hui une priorité, car elles constitueraient une alternative à l'excavation et au traitement chimique des polluants.

Quels enseignements tirer de ces premières recherches sur le microbiote des

Comment le microbiote rhizosphérique est-il sélectionné ?

La comparaison des microbiotes rhizosphériques de diverses plantes provenant de différents sols a permis de mieux comprendre le processus de sélection. Trois filtres successifs semblent à l'œuvre :
1) Les caractéristiques du sol (son pH, sa texture...).
2) Les composés chimiques produits par les racines, ou « rhizodépôts », dont les bactéries et champignons peuvent se nourrir.
3) Un tri se fait finalement en fonction de certaines des caractéristiques génétiques de la plante (son génotype).



plantes ? Grâce à ces approches simplificatrices, fondées sur l'emploi d'un sol stérilisé réinoculé avec des microbiotes plus ou moins complexes ainsi que de plantes mutantes, la compréhension des relations complexes entre la plante et son microbiote a beaucoup progressé. Le rôle de ce dernier dans la nutrition, le développement et la santé des plantes est aussi de plus en plus clair : il est essentiel dans l'accès à des réserves de nutriments non accessibles directement aux racines des plantes. Le microbiote module aussi la physiologie et la phénologie – les événements périodiques qui font la vie des plantes : floraison, chute des feuilles, etc.

Une biodiversité microbienne menacée

Le microbiote constitue aussi une première barrière de défense contre les organismes pathogènes et les polluants. Si une partie de ce microbiote semble être modulée dans sa composition et son activité par la plante elle-même, une part significative provient de l'environnement, et notamment du sol. Les expériences en conditions contrôlées montrent d'ailleurs qu'une plante cultivée en l'absence de tout microorganisme pousse très difficilement et qu'elle est souvent moins résistante aux perturbations environnementales (sécheresse, attaque de pathogènes, pollution).

La biodiversité joue donc un rôle essentiel dans le développement des plantes. Or la forte anthropisation de notre environnement, la sélection des variétés cultivées et l'érosion des sols due à nos pratiques de culture réduisent fortement la diversité microbienne. Dans ce contexte, les plantes vont-elles finir à long terme par ne plus trouver dans le sol les microbiotes dont elles ont besoin ?

De nombreuses recherches sur le microbiote des plantes sont encore nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes régulant les interactions plantes-microorganismes. De nouvelles méthodes de culture plus productives et plus respectueuses de l'environnement sont sans aucun doute à la clé. ■

■ **BIBLIOGRAPHIE**

S. Uroz *et al.*, **Ecology of the forest microbiome : Highlights of temperate and boreal ecosystems**, *Soil Biology and Biochemistry*, sous presse.

M. Jeanbille *et al.*, **Soil parameters drive the structure, diversity and metabolic potentials of the bacterial communities across temperate beech forest soil sequences**, *Microbial Ecology*, vol. 71, pp. 482-493, 2016.

S. Uroz, **Specific impacts of beech and Norway spruce on the structure and diversity of the rhizosphere and soil microbial communities**, *Scientific Reports*, vol. 6, article 27756, 2016.

D. Bulgarelli *et al.*, **Structure and functions of the bacterial microbiota of plants**, *Annual Review of Plant Biology*, vol. 64, pp. 807-838, 2013.



Au-delà de l'organisme, l'holobionte

Marc-André Selosse

Le concept d'organisme montre aujourd'hui ses limites : il faut désormais prendre en compte le fait qu'un animal ou une plante ne peut vivre sans les multiples microorganismes qui l'habitent.

En 1931, l'université du Kentucky entama l'amélioration de fétuques (des graminées) pour enrichir les pâtures de l'ouest américain. Après sélection des individus les plus performants, la variété *Kentucky 31* fut commercialisée en 1943. Largement semée, la plante forma bientôt des prairies denses. Hélas, les bovins montrèrent bientôt d'étranges symptômes. Chute de la queue et des sabots, comportements de stress et activité nocturne, production de lait et de viande réduite de 30 %, avortements plus fréquents… *Kentucky 31* est aujourd'hui une peste envahissante, qui coûte cher à l'agriculture.

D'où provenaient ces nuisances ? On découvrit, un peu tard, le responsable : un champignon du genre *Neotyphodium*, qui vit dans la plante et produit des alcaloïdes. Certains sont toxiques pour les insectes, d'autres pour les mammifères. Un vasoconstricteur, l'ergovaline, explique la gangrène des extrémités des bovins ; l'acide lysergique (un stupéfiant dont dérive le LSD) altère le comportement. Ce champignon est cependant invisible, car il ne sort jamais de la plante ; il en colonise tous les tissus, et en particulier les graines. Il se reproduit donc en se propageant à la descendance. On avait involontairement sélectionné des champignons toxiques, parce qu'ils amélioraient la croissance, mais sans se rendre compte qu'ils tuaient les herbivores.

Ainsi, les propriétés des grands organismes résultent parfois de microorganismes qui les habitent. L'apport est parfois décisif : si l'on prive *Kentucky 31* de champignon par un traitement antifongique, la plante, rendue comestible, est attaquée par les herbivores et ne s'installe pas durablement dans la nature. C'est le consortium plante-champignon qui est concurrentiel.

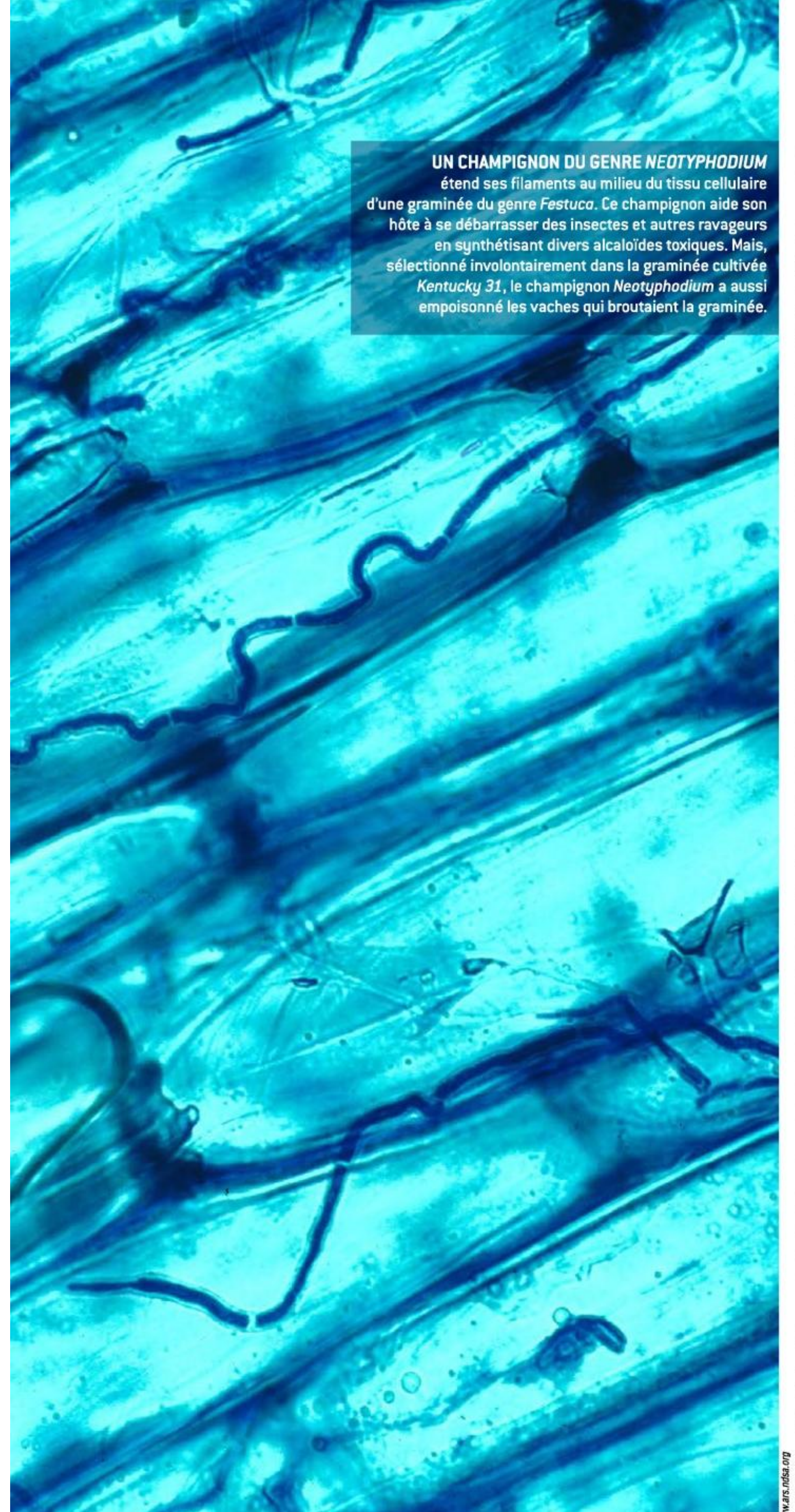
Une coexistence cruciale

Les plantes et les animaux sont habités de microbes qui façonnent leurs traits : cela a conduit au concept d'holobionte (du grec *holo*, tout, et *bios*, vie), qui désigne l'unité biologique composée de l'hôte (plante ou animal) et de tous ses microorganismes. De plus en plus de biologistes substituent ce concept à la vision d'organismes isolés, car tous sont accompagnés. Comment se mettent en place les holobiontes ? En quoi cela modifie-t-il l'hôte ? Nous allons voir que la coexistence au sein de l'holobionte détermine l'évolution des partenaires.

L'holobionte cumule les propriétés de l'organisme hébergeur et de ses passagers, dont il assemble tous les génomes. Cela a conduit à la notion d'hologénome, qui

L'ESSENTIEL

- **L'holobionte désigne l'ensemble constitué par un organisme et les microorganismes qu'il héberge.**
- **Ces microorganismes, dont certains sont hérités de génération en génération, jouent un rôle essentiel dans la biologie d'un animal ou d'une plante.**
- **L'holobionte constitue un écosystème complexe qui façonne à la fois l'hôte et ses microorganismes.**



UN CHAMPIGNON DU GENRE *NEOTYPHODIUM* étend ses filaments au milieu du tissu cellulaire d'une graminée du genre *Festuca*. Ce champignon aide son hôte à se débarrasser des insectes et autres ravageurs en synthétisant divers alcaloïdes toxiques. Mais, sélectionné involontairement dans la graminée cultivée *Kentucky 31*, le champignon *Neotyphodium* a aussi empoisonné les vaches qui broutaient la graminée.

www.ars.ndsa.org

étend le génome de l'organisme en lui adjoignant ceux de ses microbes.

En fait, l'holobionte est un peu comme un train très fréquenté: d'abord, il est très peuplé, car chaque organisme abrite de nombreux microbes. Ensuite, certains passagers sont des abonnés, d'autres le prennent juste une fois. En effet certains microbes, comme *Neotyphodium*, sont héritables, passagers de toujours qui persistent de génération en génération sans quitter l'hôte. Loin d'être les plus fréquents, ils sont souvent étroitement intégrés dans les fonctions de l'holobionte, si bien qu'on les a parfois repérés tardivement, comme chez *Kentucky 31*.

Microbes hérités ou passagers

Un autre exemple est fourni par la respiration. À l'échelle cellulaire, ce processus est assuré par les mitochondries, des organites qui produisent l'énergie dont a besoin la cellule. Or la mitochondrie s'est révélée être une bactérie qui vit depuis des lustres dans nos cellules. Les premiers observateurs l'avaient supposé parce que les mitochondries se divisent en deux, comme des bactéries. L'élucidation de la biochimie de la respiration, au début du XXe siècle, a montré les liens étroits de la mitochondrie avec le reste du métabolisme cellulaire, rejetant une origine bactérienne dans l'ombre. Après les années 1960, la découverte d'ADN et d'un génome bactérien réduit dans les mitochondries a finalement établi leur nature de bactérie. La respiration est ainsi une propriété holobiontique des cellules adjointes aux mitochondries qu'elles nourrissent…

Il en va de même pour la photosynthèse: les algues et les plantes l'assurent grâce aux plastes, les organites cellulaires qui contiennent la chlorophylle. Or ceux-ci ont également un petit génome bactérien, ce qui en fait des bactéries photosynthétiques (plus exactement des cyanobactéries).

Certaines propriétés cellulaires vitales sont donc celles de passagers montés à bord il y a fort longtemps; ils y restent parce qu'ils sont héritables, grâce à leur présence dans les cellules reproductrices – spores ou ovules.

Partie héritable de l'holobionte, les passagers de toujours demeurent moins divers que les passagers d'un jour, qui embarquent à chaque génération. En effet,

à la germination ou à la naissance, une foule microbienne colonise l'organisme, en particulier là où il se nourrit: racine et intestin se ressemblent donc par la grande diversité microbienne recrutée à chaque génération. Le sol qui entoure la racine, enrichi en cellules mortes et en sécrétions, attire moult champignons et bactéries (100 à 1000 millions par gramme de sol). La consommation de ressources minérales par la racine et les molécules émises créent des conditions particulières, qui filtrent une communauté spécifique à partir du sol.

De même, l'intestin abrite une communauté abondante: chez l'homme, avec plus d'un millier d'espèces de bactéries et de levures par individu (plus d'un kilogramme), il compte autant de bactéries que notre organisme comporte de cellules. Se nourrissant des aliments ingérés, la communauté intestinale est aussi filtrée à partir de l'environnement par des comportements alimentaires, les conditions particulières (absence d'oxygène, abondance d'enzymes) et le système immunitaire de l'hôte.

Faut-il préférer les passagers d'un jour ou ceux de toujours? Tout dépend du critère. Les microorganismes recrutés à chaque génération sont très variés, et cette variété peut adapter l'hôte à un milieu différent ou à une alimentation nouvelle. Notre flore digestive nous adapte ainsi à notre régime alimentaire: par exemple, les Asiatiques hébergent des bactéries qui oxydent une toxine du soja (la daidzéine, un perturbateur endocrinien naturel), les Japonais en ont qui digèrent les parois des cellules d'algues rouges, telles que le nori, caractéristiques de leur cuisine.

En termes d'assurance en revanche, un microbe hérité est fiable, alors qu'un microbe à recruter peut faire défaut. Qui essaye de semer des orchidées en milieu naturel échouera en beaucoup d'endroits, par manque des champignons du sol adéquats pour nourrir la jeune plantule.

Éviter les partenaires défavorables

Ces deux types de transmission diffèrent enfin par un autre aspect, l'évitement des partenaires défavorables. Les partenaires hérités depuis longtemps tendent à être plus favorables à l'hôte: comme leur reproduction dépend de celle de l'hôte, ceux qui le favorisent sont naturellement sélectionnés. C'est ainsi qu'ont été sélectionnés les mitochondries, les plastes ou les champignons de *Kentucky 31*.

Du milieu, en revanche, il peut venir le meilleur comme le pire, parasite racinaire ou maladie intestinale. Des mécanismes de type «carotte et bâton» aident l'hôte.

Côté carotte, les microbes favorables sont activement attirés. La racine végétale émet par exemple des strigolactones, reconnues par des champignons favorables du sol: ils colonisent la racine de 90 % des plantes en formant un organe mixte, la «mycorhize». Là, ils échangent des sucres contre des sels minéraux collectés dans le sol. Les racines des légumineuses émettent des flavonoïdes qui attirent les rhizobiums, des bactéries du sol, lesquels colonisent des nodosités des racines où ils transforment l'azote atmosphérique en ressources azotées pour la plante. Cet apport fait des légumineuses des «engrais verts», même si leur apport azoté est en fait… holobiontique.

Chez l'homme, le lait maternel favorise la colonisation de l'intestin du nourrisson par des bactéries, qui aident à la digestion et protègent des agents des diarrhées. Le lait humain contient en effet des sucres complexes qui sont, par leur concentration (15 grammes par litre), le troisième constituant du lait, derrière le lactose et les lipides, mais devant les protéines. Comme l'enfant ne les digère pas, on les a omis des laits maternisés. Dommage, car ils sont digestes pour des bactéries favorables, telles certaines bifidobactéries qui se sont spécialisées dans leur utilisation.

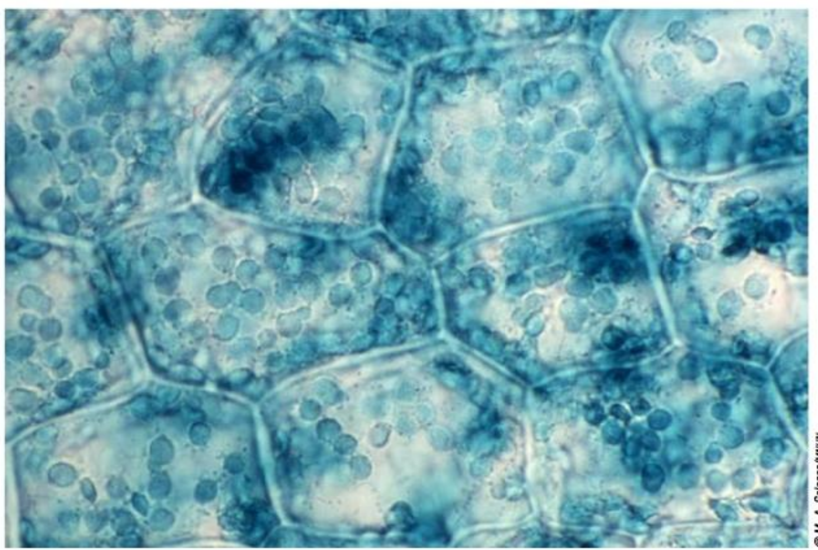
Côté bâton, des réactions immunitaires rejettent les pathogènes qui lèsent les tissus, et des mécanismes trient les meilleurs

L'AUTEUR



Marc-André SELOSSE, chercheur en biologie végétale, est professeur au Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et professeur invité aux universités de Gdansk, en Pologne, et de Viçosa, au Brésil.

LES CHLOROPLASTES sont des organites des cellules végétales. Grâce à la chlorophylle qu'ils contiennent, ils captent l'énergie lumineuse pour synthétiser des sucres à partir d'eau et du dioxyde de carbone atmosphérique. Les cellules végétales contiennent aussi des mitochondries qui, à partir des sucres produits par photosynthèse, synthétisent de l'ATP, le carburant de la cellule. Mitochondries et chloroplastes sont en fait des bactéries vestigiales, nourries par les cellules qu'elles aident à vivre.



© M.-A. Selosse/MNHN

partenaires. Par exemple, sur les racines, tous les champignons capables de former des mycorhizes ne sont pas favorables au même degré à la plante, qui risque donc de nourrir des partenaires inutiles. Après que la plante a formé diverses mycorhizes, elle alimente sélectivement les champignons qui lui apportent le plus de phosphore et d'azote, et moins ceux qui se révèlent inutiles. Ainsi, une longue coévolution avec les microorganismes a façonné, chez les animaux et les plantes, des mécanismes qui optimisent le partenariat.

Alimentation, immunité, développement...

Partenaires de toujours et d'un jour ont fini par occuper des rôles bien définis dans l'holobionte. Ces dernières décennies, des plantes cultivées en sol stérile et des rongeurs élevés en bulle sans microbes (on les dit axéniques) ont permis de révéler *a contrario* des rôles variés, là encore comparables dans l'intestin et sur la racine.

L'alimentation est affaire d'holobionte. Autour de la racine, les champignons mycorhiziens rabattent des sels minéraux du sol, des bactéries solubilisent le fer ou le phosphate ou, comme les rhizobiums, mobilisent l'azote atmosphérique. Aussi, beaucoup de plantes, tels les pins, poussent très mal en sol stérile. Dans l'intestin, les bactéries aident à la digestion par leurs enzymes; elles fabriquent des vitamines (K et B12) et diverses molécules essentielles: privées de bactéries, les souris axéniques requièrent, à croissance égale, une nourriture plus abondante.

Les microorganismes protègent l'holobionte, qui est leur gîte et leur garde-manger. Ils tiennent les pathogènes à distance en les concurrençant localement, et au prix d'une guerre d'antibiotiques qui fait rage dans l'intestin ou autour de la racine. Mais leur effet protecteur passe aussi par l'hôte. Ainsi, les souris axéniques ont un système immunitaire moins développé (moins de lymphocytes, expression atténuée des gènes du système immunitaire), tant au niveau de l'intestin que dans le reste de l'organisme. De même, des plantes dépourvues de microbes racinaires réagissent moins vite et moins intensément aux attaques parasitaires, et subissent des dégâts accrus.

Les microorganismes interviennent en outre dans le développement de l'hôte. En colonisant ce dernier, ils induisent une maturation de son système immunitaire – non pas seulement une réaction immunitaire, mais une capacité à mieux réagir qui ne serait pas acquise sans eux. L'immunité n'est pas seulement activée, elle est reprogrammée: certains de ses composants sont réprimés, tels que des lymphocytes activateurs de l'inflammation, les *natural killers*, chez les souris. L'explosion actuelle des allergies, situations où le système immunitaire réagit de façon disproportionnée, résulterait d'une vie occidentale trop aseptisée, où la diversité microbienne arrive trop tard dans le développement pour jouer ce rôle de maturation. De fait, les allergies sont moins fréquentes à la campagne, et peuvent être prévenues par des apports de bactéries ciblées dans l'alimentation infantile.

Enfin, les souris axéniques présentent des altérations comportementales: activité accrue, timidité et anxiété réduite, mauvaise mémorisation... Leur système nerveux révèle des différences avec celui des souris holobiontiques, notamment dans le fonctionnement des synapses ou dans l'expression de gènes majeurs. Ces traits reviennent à la normale après colonisation microbienne, mais uniquement dans le jeune âge, donc tant que le développement est en cours.

La présence bactérienne induit donc aussi, d'une façon encore inconnue, le développement correct du système nerveux. Ce dernier entretient un dialogue complexe avec les microorganismes, qui persiste chez l'adulte, dont le comportement peut être affecté par les bactéries. Par exemple, des bactéries altèrent l'humeur chez les rongeurs et chez l'homme. Les *Campylobacter* favoriseraient des états dépressifs; les lactobacilles et les bifidobactéries réduisent la dépression et le stress: elles miment partiellement l'effet d'anxiolytiques sur le comportement mais aussi, chez l'homme, sur l'activité cérébrale!

Un jour peut-être, des bactéries choisies nous soigneront. En attendant, on s'étonne d'autant d'intrusions dans des fonctions que nous imaginions (à tort) autonomes.

Les microbes s'insinuent jusque dans la reproduction. Quand on stérilise une fleur de sureau (une espèce odorante, utilisée dans des boissons parfumées), elle cesse de synthétiser certains composés attirant les pollinisateurs, et produit trois fois moins de terpènes volatils. Chez les animaux, des interférences microbiennes jouent même avec le choix du partenaire sexuel. Ainsi, quand on mélange des drosophiles nourries de mélasse à d'autres nourries d'amidon, les accouplements


© J.-L. Lany

LES RACINES DES PLANTES sont souvent des mycorhizes, c'est-à-dire un complexe formé par les racines et par des filaments de champignon, les hyphes *(ci-dessus, les hyphes noires ayant colonisé une racine de hêtre)*. Les mycorhizes relient la racine à un réseau qui trouve dans le sol voisin des nutriments ; de plus, les hyphes forment, en couvrant la racine, un manchon qui la protège des agressions du sol.

ne se font qu'entre individus ayant reçu la même nourriture. Or, après traitement antibiotique, cette préférence disparaît. Mais elle réapparaît lorsqu'on recontamine ces animaux avec des excréments : l'origine de ceux-ci détermine alors le choix sexuel. L'explication est simple : des lactobacilles favorisées par la consommation d'amidon modifient les phéromones sexuelles qui attirent le partenaire.

La notion d'holobionte actualise la notion d'organisme, mais dissimule l'importance des interactions, qui brouillent les frontières

Pourquoi ces intrusions de microorganismes dans des processus qui pourraient être autonomes ? Avec des collègues, nous avons proposé deux idées simples expliquant cette évolution vers la dépendance. La première est que les microbes peuvent apporter à l'hôte une innovation évolutive qui lui est favorable, par exemple un nouveau parfum floral. La seconde idée est que s'il se trouve des microorganismes réalisant l'une des fonctions de l'hôte, par exemple la synthèse d'une vitamine, ils peuvent s'y substituer au cours de l'évolution.

De tels événements sont sans doute rares, mais des millions d'années de coévolution en ont multiplié la probabilité. De surcroît, quand des fonctions sont perdues chez un partenaire, les mutations qui les restaureraient sont peu probables. Cette dérive vers la dépendance fonde la pertinence du concept d'holobionte. Elle a d'ailleurs des effets symétriques pour les microbes, et fait des fonctions réalisées dans l'holobionte d'authentiques produits de coévolution.

La leçon est terrible pour ceux qui ne voulaient enseigner l'écologie que sur le tard, parce qu'elle exigerait d'abord de maîtriser la physiologie, le développement, la reproduction… bref, de connaître la biologie des organismes. Or voilà que les interactions des microbes entre eux et avec l'hôte dessinent la biologie des organismes, qui apparaît donc comme un écosystème complexe. Comme la poule et l'œuf, les disciplines que sont la biologie et l'écologie se sous-tendent donc mutuellement. L'enseignement de l'écologie doit donc se faire assez tôt dans la formation des biologistes.

Terminons par les limites de l'holobionte. Concept moderne et en vogue, il traîne déjà un parfum désuet. En effet, les interactions, en particulier microbiennes, nient la pertinence d'une vision autonome de l'organisme. Certes, l'holobionte fait survivre l'organisme en une unité élargie. Mais dans un monde d'interactions, y a-t-il encore vraiment des « unités » ? Considérons un instant une interaction qui occupe mon équipe de recherche.

Les champignons mycorhiziens colonisent les racines de plusieurs plantes, parfois d'espèces différentes. De même, chaque plante s'associe à différents champignons, de dizaines d'espèces. Les mycorhizes créent donc un réseau de plantes connectées par des champignons, et vice-versa. Or certaines plantes se nourrissent de ce réseau : leurs champignons leur fournissent des sucres qu'ils ont acquis sur les plantes voisines. Des espèces de la famille des orchidées et des bruyères ont parfois perdu la chlorophylle, et sont entièrement nourries par le réseau. D'autres, en revanche, sont encore vertes et nourries par la photosynthèse et par le réseau. Bien plus, ce réseau peut transmettre des signaux : quand une plante est attaquée par un parasite, les plantes connectées au même réseau mycorhizien réagissent à cette attaque, par exemple en fabriquant des tannins qui les prémunissent.

Des réseaux encore plus vastes

Dans cet exemple, où délimiter des unités ? Où s'arrête l'holobionte ? Qui plus est, il existe d'autres réseaux d'interaction : les insectes pollinisateurs interagissent avec plusieurs plantes qui, chacune, interagissent avec plusieurs insectes, nos propres pathogènes interagissent chacun avec plusieurs hôtes, qui subissent chacun plusieurs microbes…

La notion d'holobionte actualise la notion d'organisme, mais dissimule l'importance des interactions elles-mêmes. La science moderne a transposé une philosophie occidentale fondée sur l'individu en une biologie fondée sur l'organisme. Une vraie rupture donnerait aux interactions la place centrale. Une toile d'araignée n'est pas un ensemble de points, mais surtout les fils les reliant. De façon semblable, le vivant est fait d'organismes et surtout de liens entre eux. La notion d'organisme, en deux siècles de recherches, a donné ce qu'elle pouvait en termes de compréhension et de connaissance. Place désormais aux interactions ! ■

■ BIBLIOGRAPHIE

F. Thomas *et al.*, **Biologie évolutive** (2e édition), De Boeck, 2016.

S. R. Bordenstein et K. R. Theis, **Host biology in light of the microbiome : Ten principles of holobionts and hologenomes**, *PLoS Biology*, vol. 13(8), e1002226, 2015.

M.-A. Selosse *et al.*, **Microbial priming of plant and animal immunity : symbionts as developmental signals**, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.

M.-A. Selosse, **La symbiose : structures et fonctions, rôle écologique et évolutif**, Vuibert, Paris, 2000.

R. Diaz Heijtz *et al.*, **Normal gut microbiota modulates brain development and behavior**, *PNAS*, vol. 108, pp. 3047-3052, 2011.

« Une grande partie des maladies émergentes résultent des pressions humaines sur les écosystèmes »

L'émergence ou la réémergence d'agents infectieux – virus, bactéries, etc. – semble se multiplier. Est-ce vraiment le cas, et si oui, pourquoi ? Les réponses de Jean-François Guégan, qui a présidé la partie santé du Plan français d'adaptation au changement climatique (2011-2015).



Jean-François GUÉGAN est directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (UMR MIVEGEC IRD-CNRS-université de Montpellier).

POUR LA SCIENCE

SRAS, Ebola, chikungunya, Zika... : sommes-nous confrontés à des agents infectieux de plus en plus nombreux ?

JEAN-FRANÇOIS GUÉGAN : Depuis trente ans environ, on observe quatre à cinq nouvelles maladies infectieuses émergentes chaque année dans le monde. Elles correspondent soit à l'apparition d'un microorganisme inconnu jusque-là, car cantonné à des régions reculées, comme le VIH ou le virus Zika, soit à la réémergence d'un microorganisme que l'on connaissait déjà, comme pour les grippes aviaires, la peste ou la maladie du sommeil. Ce peut être aussi le développement d'une souche bactérienne résistante aux antibiotiques, à l'exemple des staphylocoques ou des entérocoques multirésistants.

PLS

Constate-t-on une accélération du phénomène ces dernières années ?

J.-F. G. : Sans aucun doute, en termes de fréquence mais aussi de nombre de cas, en particulier du fait de la dernière épidémie de la maladie à virus Ebola en Guinée, au Liberia et en Sierra Leone, en 2014-2015. Jusque-là, les épidémies d'Ebola frappaient quelques villages d'Afrique centrale et pouvaient être assez facilement circonscrites, d'autant que ces villages étaient isolés. Ainsi, depuis 1976, les précédentes crises avaient touché de l'ordre de 2800 personnes au total, dont 70 % sont mortes. Or la dernière épidémie a explosé en atteignant les villes. Elle a atteint près de 29000 personnes et causé plus de 11000 morts !

La nouveauté, c'est donc la rapidité de la diffusion du virus et le rôle de la ville comme milieu de transmission et de dispersion, avec des répercussions sanitaires et socioéconomiques considérables. De même que les concentrations humaines, le progrès des infrastructures de transport accroît les interactions humaines et les probabilités de contamination. Le transport de biens est une autre cause de diffusion de vecteurs ou de réservoirs d'agents pathogènes. Le cas des pneus usagés, dans lesquels des résidus d'eau permettent à des larves de moustiques de survivre, est bien répertorié. C'est certainement ce qui a favorisé l'arrivée du moustique tigre *Aedes albopictus* en Italie, d'où il a gagné le sud de la France et l'Espagne.

PLS

Certaines zones biogéographiques sont-elles plus touchées que d'autres ?

J.-F. G. : À l'origine d'une maladie émergente, il y a presque toujours une interaction humaine avec des espaces naturels, et très souvent cela se passe dans les zones tropicales. En effet, de très nombreuses espèces animales y vivent et peuvent servir de réservoir à des microorganismes. Quand elles sont extraites de leur milieu, par exemple pour servir d'animaux de compagnie, qu'elles en sont chassées par la destruction des forêts primaires ou qu'elles sont consommées (« viande de brousse »), elles peuvent contaminer des humains.

La fièvre Ebola et le sida sont des cas typiques. À chaque fois, le virus est resté cantonné des millénaires dans des zones forestières reculées d'Afrique. Avec l'essor de l'industrie forestière, dans les années 1960, on a percé des routes dans la forêt profonde, des camions se sont arrêtés dans les villages, des prostituées et des commerçants sont venus y travailler. Les contacts avec des animaux sauvages « réservoirs » ont augmenté. Ainsi s'est constituée une chaîne de transmission qui a conduit à l'explosion

de l'infection quand des humains en ont contaminé d'autres dans les villes par voie sexuelle. On a le même phénomène au Brésil avec la construction de la route transamazonienne : dans cette région, ce sont des moustiques qui transmettent les protozoaires et virus pathogènes, mais les foyers épidémiques naissent là aussi de l'intensification des contacts humains avec des zones naturelles.

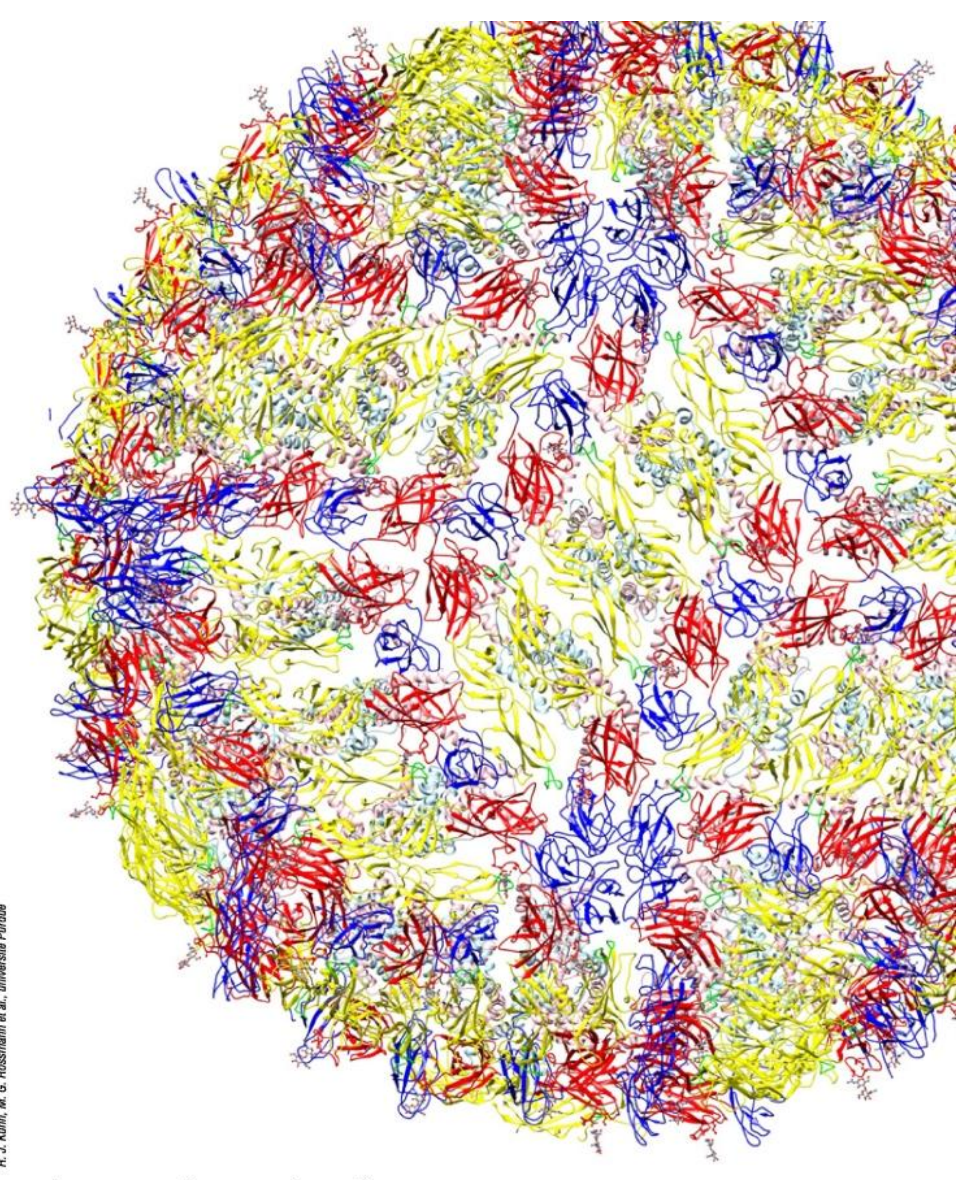
PLS

Si l'on généralise, les maladies infectieuses émergentes résultent-elles des pressions humaines sur les écosystèmes ?

J.-F. G. : La réponse est clairement oui pour une grande partie d'entre elles. D'abord du fait de la croissance démographique, qui augmente les probabilités de transmission. Dans les zones périurbaines tropicales, là où la biodiversité en espèces hôtes et en microorganismes est importante et où se concentrent les populations, le développement de zones agricoles et d'élevage recrée des systèmes où la contamination humaine par les pathogènes est favorisée.

En particulier, le rôle des chauves-souris commence à être documenté pour la transmission d'Ebola et du virus Nipah, responsable d'une encéphalite mortelle, ou pour celle des coronavirus, dont certains causent de graves troubles respiratoires (SRAS, MERS...). Par exemple, les chauves-souris frugivores chassées de la forêt par la déforestation et le développement agricole se réfugient à distance. Elles se posent dans des fermes pour trouver des fruits tels que les mangues, urinent dessus et les contaminent avec les virus qu'elles transportent. Les porcs sont infectés à leur tour en consommant les mangues à terre – or ces animaux sont d'excellents amplificateurs de nombreuses maladies virales, comme c'est le cas avec le virus Nipah. En raison de leurs contacts avec les agriculteurs, ces derniers sont exposés aux nouvelles infections.

Ici, l'important n'est pas tel ou tel virus, mais les processus communs à l'œuvre : les dynamiques entre écosystèmes, biodiversité, microorganismes et humains jouent un rôle moteur dans l'émergence



R. J. Kuhn, M. G. Rossmann et al., université Purdue

LA FIÈVRE ZIKA A RÉCEMMENT ÉMERGÉ en Amérique centrale et du Sud. La structure du virus responsable *(ici une représentation des protéines de son enveloppe, qui mesure environ 50 nanomètres de diamètre)* a été publiée en mars 2016. Mais l'agent pathogène n'est qu'un élément parmi d'autres d'un vaste écosystème composé de diverses espèces (dont l'homme) et de leurs interactions – écosystème qu'il faut comprendre pour bien lutter contre l'épidémie.

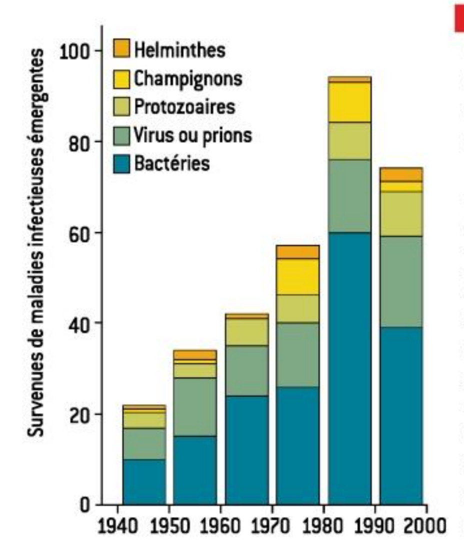
de virus très différents. C'est inquiétant, car de nombreuses régions tropicales correspondent aussi aux pays les plus démunis de la planète. Je milite pour que notre politique d'aide au développement intègre ces notions récentes.

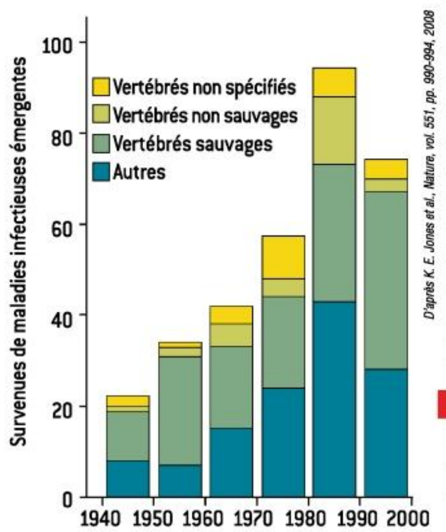
PLS

Il semble qu'il y ait surtout des virus parmi les agents infectieux émergents. Est-ce exact ?

J.-F. G. : Des collègues américains d'EcoHealth Alliance, une fondation caritative, ont fait un calcul intéressant en 2013 : sur la base de la cinquantaine de virus identifiés chez *Pteropus giganteus*, une chauve-souris frugivore d'Asie, près de 260 000 virus seraient hébergés par les 1 200 espèces de chauves-souris connues. Si l'on considère tous les mammifères – environ 5 500 espèces –, on aurait ainsi des réservoirs pour 320 000 virus. Il faut aussi compter les virus présents chez les oiseaux, puis s'intéresser aux champignons parasites, aux helminthes (vers parasites).

Cependant, si l'on regarde le tableau général des trois dernières décennies, on voit que plus de 40 % des maladies émergentes sont bactériennes *(voir le graphique page suivante)*. Aujourd'hui, les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques sont un énorme problème de santé publique. On pourrait le résoudre en réduisant l'administration d'antibiotiques, ce qui permettrait aux bactéries dotées des gènes sauvages « non résistants » de réapparaître et de dominer les formes résistantes. Le problème relève donc avant tout de décisions politiques.





INCIDENCE DES MALADIES infectieuses et parasitaires par types de microorganisme pathogène *(en haut)* et par types de transmission *(ci-dessus)*.

PLS

Pour revenir aux perturbations environnementales, le réchauffement climatique est-il aussi en cause dans les émergences infectieuses ?

J.-F. G. : On lui met un peu tout sur le dos, au réchauffement climatique, du moins pour les conséquences sanitaires. Bien sûr, avec l'augmentation de la température, il y aura davantage de zones favorables à la transmission de maladies tropicales, puisque les vecteurs ou les hôtes réservoirs trouveront des conditions meilleures. Mais il ne faut pas confondre présence d'un insecte ou d'un mammifère et présence de l'agent pathogène dont il est susceptible d'être le vecteur ou le réservoir.

Quant à avoir en Europe des épidémies infectieuses comparables à celles du paludisme ou de la dengue, c'est loin d'être sûr. Le paludisme dû au protozoaire *Plasmodium vivax* était encore présent en France en 1960, mais cantonné aux zones humides et marécageuses. Il faut en effet tenir compte des autres facteurs qui influent sur les épidémies : la pauvreté et l'absence de veille sanitaire, notamment. Ajoutons-y le terrain nutritionnel, ou encore le niveau d'éducation, et vous aurez des situations très différentes d'un pays à l'autre.

PLS

Finalement, est-on mieux armé aujourd'hui pour affronter les risques d'épidémie et de pandémie ?

J.-F. G. : La question est complexe. En fait, les maladies émergentes représentent relativement peu de cas, comparées au paludisme et surtout à toutes les maladies négligées telles que la rougeole, la bilharziose et les maladies diarrhéiques, qui tuent des millions de personnes chaque année. On ne peut plus, comme autrefois, cibler seulement les « trois principales » que sont le sida, la tuberculose et le paludisme, mais il faut répartir les financements sur les maladies négligées. C'est ce que les Anglo-Saxons nomment la « diagonalisation ».

De mon point de vue, il faut aussi changer de regard sur ces maladies. Notamment en sortant de l'idée « un pathogène, une maladie ». Les microorganismes potentiellement pathogènes vivent au sein de communautés d'espèces hôtes dans les écosystèmes, et ils sont particulièrement nombreux dans les régions tropicales. Par exemple, avec mon équipe, j'étudie la bactérie *Mycobacterium ulcerans*, qui provoque en Afrique centrale et de l'Ouest une ulcération de la peau, l'ulcère de Buruli. Or si on l'échantillonne dans les écosystèmes aquatiques où elle réside, on la trouve partout chez près de 90 ordres d'animaux (crevettes, poissons, mollusques, grenouilles...). Là encore, le facteur de la maladie est l'installation d'humains au contact de zones aquatiques où vit la bactérie.

PLS

Ce serait le cas pour beaucoup de nouvelles infections ?

J.-F. G. : Oui, vraisemblablement. Les microorganismes ne sont pas pathogènes par essence, mais parce que les circonstances que constituent les contacts avec l'homme sélectionnent les microorganismes capables de s'adapter à l'organisme humain. Pour comprendre ces circonstances, il faut être capable de savoir où réside le microorganisme dans son environnement naturel. Ainsi, nous pensons que la mycobactérie de l'ulcère de Buruli est naturellement associée à la rhizosphère d'arbres, d'où elle serait originaire. Là, elle produirait une toxine lui permettant de lutter contre ses concurrentes. Or sur la peau humaine, où vivent diverses bactéries, elle retrouve un environnement concurrentiel : en luttant dans ce nouvel habitat, elle produit cette toxine dans son propre intérêt de survie et révèle alors son caractère pathogène.

La maladie est donc une conséquence de phénomènes en amont qu'il nous faut mieux comprendre. En développant cette « médecine évolutionnaire » ou cette « écologie de la santé », nous pourrons sans doute identifier de nouvelles façons de limiter les contaminations en jouant sur les facteurs écologiques, environnementaux ou évolutifs qui facilitent la multiplication des microorganismes. En plus de la vaccination et des médicaments qui peuvent être disponibles, ce type d'approche systémique nous rend certainement mieux armés aujourd'hui qu'hier. Mais il faudra continuer à casser les cloisonnements entre disciplines hyperspécialisées. Et ça, c'est une autre histoire... ■

Propos recueillis par Jean-Jacques PERRIER

▪ BIBLIOGRAPHIE

J.-F. Guégan et F. Simard, **Changements environnementaux et maladies infectieuses : mieux coordonner la surveillance,** *Actualité et dossier en santé publique (adsp)*, n° 93, Haut Conseil de la santé publique, décembre 2015.

C. Leport et J.-F. Guégan (dir.), **Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives,** La Documentation française, 2011.

Résistance aux antibiotiques une menace grandissante

Sean Bailly

On a cru au miracle : les antibiotiques allaient sauver l'humanité des fléaux microbiens. Mais en moins d'un siècle, la surconsommation de ces molécules a développé de façon alarmante la résistance des bactéries au traitement.

Le 21 septembre dernier, l'ordre du jour de l'Assemblée générale des Nations unies était le problème grandissant de la résistance aux antibiotiques. Ce n'est que la quatrième fois dans l'histoire de cette institution que l'ordre du jour est une question de santé publique (après le sida, les maladies non transmissibles et la fièvre Ebola). Le secrétaire général de l'ONU, Ban Ki-moon, a évoqué « une menace fondamentale à long terme pour la santé humaine, la production durable de nourriture et le développement ».

Le problème n'est pas récent. Dès 1945, Alexander Fleming, le découvreur de la pénicilline, mettait en garde contre une mauvaise utilisation des antibiotiques, qui favorise le développement d'une résistance chez les bactéries. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) assure un suivi et émet des recommandations depuis de nombreuses années, mais le phénomène atteint de telles proportions que la situation devient critique.

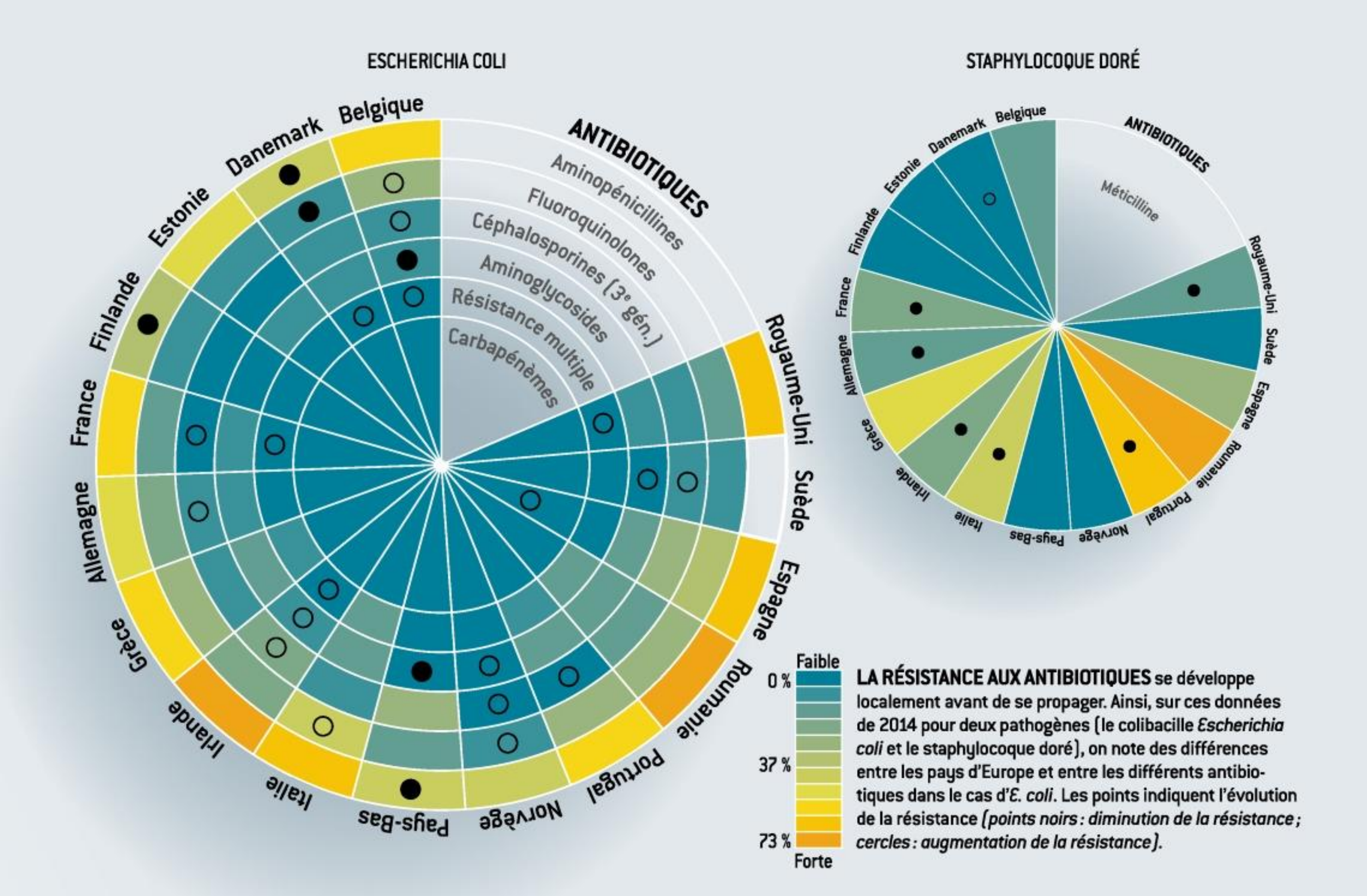
L'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est d'abord un phénomène naturel, dû aux mutations aléatoires qui se produisent dans le génome des bactéries. Et cette résistance peut aussi être transmise, par le transfert dit horizontal, d'un gène d'une souche bactérienne résistante à une autre. Cependant, l'émergence de souches résistantes est aggravée par l'utilisation inconséquente des antibiotiques.

Surconsommation

Chacun de nous a en tête la campagne du ministère de la Santé et de l'Assurance maladie pour limiter cet abus : « Les antibiotiques, c'est pas automatique. » Pourtant, l'utilisation d'antibiotiques en France reste 2 à 2,5 fois plus élevée qu'en Allemagne ou au Royaume-Uni.

À cause de cette surconsommation, les bactéries le plus souvent exposées à des antibiotiques sont soumises à une pression de sélection plus importante ; les souches résistantes survivent et prospèrent tandis que les autres disparaissent. Pire, ces « superbactéries » deviennent rapidement résistantes à plusieurs antibiotiques, ce qui complique la situation. En effet, jusqu'à présent, quand les médecins étaient confrontés à une souche résistant à un antibiotique, ils avaient toujours la possibilité d'utiliser une autre molécule, même si cela impliquait de ressortir de vieux composés peu utilisés en raison de leurs effets secondaires. Or si la multirésistance se développe, même cette solution ne sera plus envisageable.

En août dernier, l'OMS a émis de nouvelles recommandations pour le traitement d'infections sexuellement transmissibles (la chlamydiose, la gonorrhée et la syphilis). Par exemple, la gonorrhée touche 78 millions de personnes chaque année dans le monde et est particulièrement résistante aux antibiotiques. Les risques liés à cette maladie sont nombreux : grossesse extra-utérine, fausse couche, stérilité chez la femme et l'homme. Or des souches bactériennes qui ne réagissent à aucun des antibiotiques existants sont déjà apparues. L'OMS recommande ainsi aux autorités sanitaires d'évaluer la prévalence des résistances locales pour choisir



LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES se développe localement avant de se propager. Ainsi, sur ces données de 2014 pour deux pathogènes (le colibacille *Escherichia coli* et le staphylocoque doré), on note des différences entre les pays d'Europe et entre les différents antibiotiques dans le cas d'*E. coli*. Les points indiquent l'évolution de la résistance (*points noirs : diminution de la résistance ; cercles : augmentation de la résistance*).

Source : Nesta, 2014, www.nesta.org.uk/blog/fight-against-antimicrobial-resistance-across-europe

le bon antibiotique et d'éviter en particulier d'utiliser les quinolones, une classe d'antibiotiques pour laquelle la fréquence de résistance est très élevée.

Autre pratique malheureuse, l'administration préventive d'antibiotiques au bétail – pour améliorer sa croissance et sa masse musculaire –, favorise aussi le développement et la dissémination de résistances. Depuis 2006, cette utilisation des antibiotiques est interdite en Europe. D'ailleurs, aux Pays-Bas, à la suite de cette interdiction, on a observé une baisse de l'antibiorésistance en médecine humaine.

Mais cette pratique reste très répandue dans le monde, avec les graves répercussions que l'on commence à mesurer. Ainsi, entre 2011 et 2014, une équipe chinoise a étudié l'expansion d'une souche de bactéries *Escherichia coli* résistantes à la colistine. Cette souche provient probablement d'un élevage de porcs où cet antibiotique est abondamment employé. Le gène à l'origine de la résistance est particulièrement préoccupant, car il est situé sur un plasmide, un ADN circulaire qui se transmet facilement d'une bactérie à une autre. Cette résistance et ce gène ont été retrouvés dans une trentaine de pays.

Dix millions de morts par an dès 2050 ?

L'une des solutions à la crise est d'encourager l'utilisation raisonnée des antibiotiques chez l'homme et l'animal. L'Assemblée générale des Nations unies devrait en ce sens déboucher sur une déclaration d'engagement des chefs d'État pour une action concertée, s'appuyant sur le plan d'action mondial de l'OMS élaboré en 2015 pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. En effet, cette crise s'étend à tous les antimicrobiens – les antibiotiques, mais aussi les antiviraux, les antiparasitaires et les antifongiques.

Un autre volet de ce plan est de relancer la recherche de nouveaux antibiotiques. Depuis une vingtaine d'années, aucune famille nouvelle n'a été découverte, l'industrie pharmaceutique s'étant tournée vers des activités plus lucratives et rentables. Néanmoins, ces dernières années, des équipes de chercheurs ont développé des outils innovants pour étudier, par exemple, les bactéries non cultivables du sol (où de nombreuses bactéries productrices d'antibiotiques utilisés en clinique ont été découvertes). D'autres pistes thérapeutiques sont également suivies, telles que la phagothérapie, où l'on fait appel à des virus qui infectent les bactéries *(voir l'article de L. Debarbieux, page 92)*.

Un rapport britannique paru en mai 2016 *(voir la bibliographie)* estime que si rien n'est fait, la résistance aux antibiotiques sera responsable de 10 millions de morts par an dans le monde à partir de 2050. Cela coûterait d'ici à cette échéance près de 100 000 milliards de dollars en termes de perte de production. Il est donc urgent d'agir. ■

Sean BAILLY est journaliste à *Pour la Science*.

- **Plan d'action mondial pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens**, 2016 : http://bit.ly/PLS469_OMS
- **Review on Antimicrobial Resistance**, mai 2016 : http://bit.ly/2cYSQa4

La phagothérapie ou soigner avec des virus

L'ESSENTIEL

- Les bactériophages (ou phages), des virus qui infectent uniquement des bactéries, ont été découverts il y a près d'un siècle.
- Leur utilisation à des fins thérapeutiques a été éclipsée par la découverte des antibiotiques.
- La phagothérapie redevient d'actualité en raison des résistances aux antibiotiques.
- Les premiers tests précliniques dans le cas d'infections pulmonaires sont encourageants.

DES BACTÉRIOPHAGES *(en rouge sur cette vue d'artiste)* infectent une bactérie *(en bleu)*. Ces virus y injectent leur ADN afin de se répliquer en détournant la machinerie cellulaire de la bactérie.

© nobeastsofierce/Shutterstock.com



Laurent Debarbieux

Alors que les résistances bactériennes aux antibiotiques se multiplient, une idée proposée dès 1917 connaît un regain d'intérêt : utiliser des virus qui s'attaquent aux bactéries pathogènes.

Les virus sont plus souvent considérés comme une source de maladies que comme un moyen de se soigner. Pourtant, certains virus, les bactériophages ou phages, sont inoffensifs pour les hommes et les animaux : ils ne s'attaquent qu'aux bactéries. Ainsi, en sélectionnant les phages appropriés, il serait possible de traiter certaines infections. Telle est l'idée de la phagothérapie, proposée il y a déjà un siècle, et que l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques remet à l'ordre du jour.

En 1917, Félix d'Hérelle, un chercheur franco-canadien de l'institut Pasteur, à Paris, publiait une étude montrant l'existence d'un « principe actif » antimicrobien, qu'il nommait bactériophage. Peu de temps après, certains de ses détracteurs ont soutenu que son travail était une copie de celui publié deux ans plus tôt par un chercheur anglais, Frederick Twort. D'autres ont avancé que, dès 1896, Ernest Hankin, un médecin militaire anglais, avait décrit un phénomène similaire alors qu'il travaillait en Inde. Il semble difficile d'attribuer la paternité de la découverte de ces virus à un seul individu. En revanche, il est indiscutable que l'utilisation des bactériophages comme moyen thérapeutique a été proposée pour la première fois par d'Hérelle, toujours dans son article de 1917 où il relate brièvement une expérience de traitement sur des animaux. Ainsi, nous célébrerons bientôt le centenaire de la naissance de la phagothérapie.

En 1917, la nature des bactériophages était encore inconnue ; on leur attribuait juste une très petite taille. Il a fallu attendre les progrès de la microscopie électronique, dans les années 1940, pour déterminer leur nature virale. Contrairement aux virus plus connus, comme celui de la grippe ou le VIH, ces virus ne s'attaquent pas aux cellules eucaryotes (dotées d'un noyau), mais seulement aux bactéries. Nous-mêmes sommes porteurs de milliards de bactériophages impliqués dans l'équilibre des communautés bactériennes que nous hébergeons, notamment dans notre tube digestif.

Proposée une dizaine d'années avant la découverte du premier antibiotique (Alexander Fleming découvre la pénicilline en 1928), la phagothérapie a été immédiatement accueillie comme une solution miracle : elle ciblait l'agent infectieux et n'avait pas d'action délétère sur les autres cellules. Cependant, le manque de connaissances sur la nature des bactériophages et les mécanismes d'action n'ont pas permis d'adopter cette méthode. On ne maîtrisait pas la préparation des solutions de ces virus, dont certaines ne contenaient probablement que peu de bactériophages actifs. De leur côté, les antibiotiques se sont révélés plus simples à produire à grande échelle et ils se sont imposés avec le succès que l'on sait.

Une piste thérapeutique abandonnée

Si la piste de la phagothérapie a été quasiment abandonnée à partir de cette époque, les bactériophages ont continué de jouer un rôle important en recherche fondamentale. Ils ont servi de modèle pour l'étude des mécanismes cellulaires et ont beaucoup contribué à la naissance de la biologie moléculaire et à son essor. Par exemple, en 1943, Salvador Luria et Max Delbrück ont montré grâce aux phages que les mutations génétiques surviennent de façon aléatoire et non en fonction des pressions de sélection environnementales. En 1952, Alfred Hershey et Martha Chase ont utilisé des bactériophages marqués par des éléments

radioactifs pour montrer que leur ADN pénétrait dans les cellules bactériennes et était le matériel porteur de l'information génétique héréditaire.

À côté de nombreuses autres découvertes fondamentales, les bactériophages ont aussi contribué à la mise au point d'outils biotechnologiques et nanotechnologiques, dont la technique de « phage display » est l'une des plus célèbres. Proposée en 1985, cette technique permet d'étudier les interactions entre protéines et ADN en utilisant des bactériophages génétiquement modifiés.

Ces recherches en biologie moléculaire ont été l'occasion d'étudier plus précisément certains phages modèles, tel le bactériophage T4. Mais ces phages ne représentent qu'une petite fraction des virus bactériens, qui sont très variés. Si l'on s'intéresse à leur cycle de développement *(voir l'encadré ci-dessous)*, on peut toutefois distinguer deux groupes principaux : les phages virulents ou lytiques, et les phages tempérés ou lysogéniques.

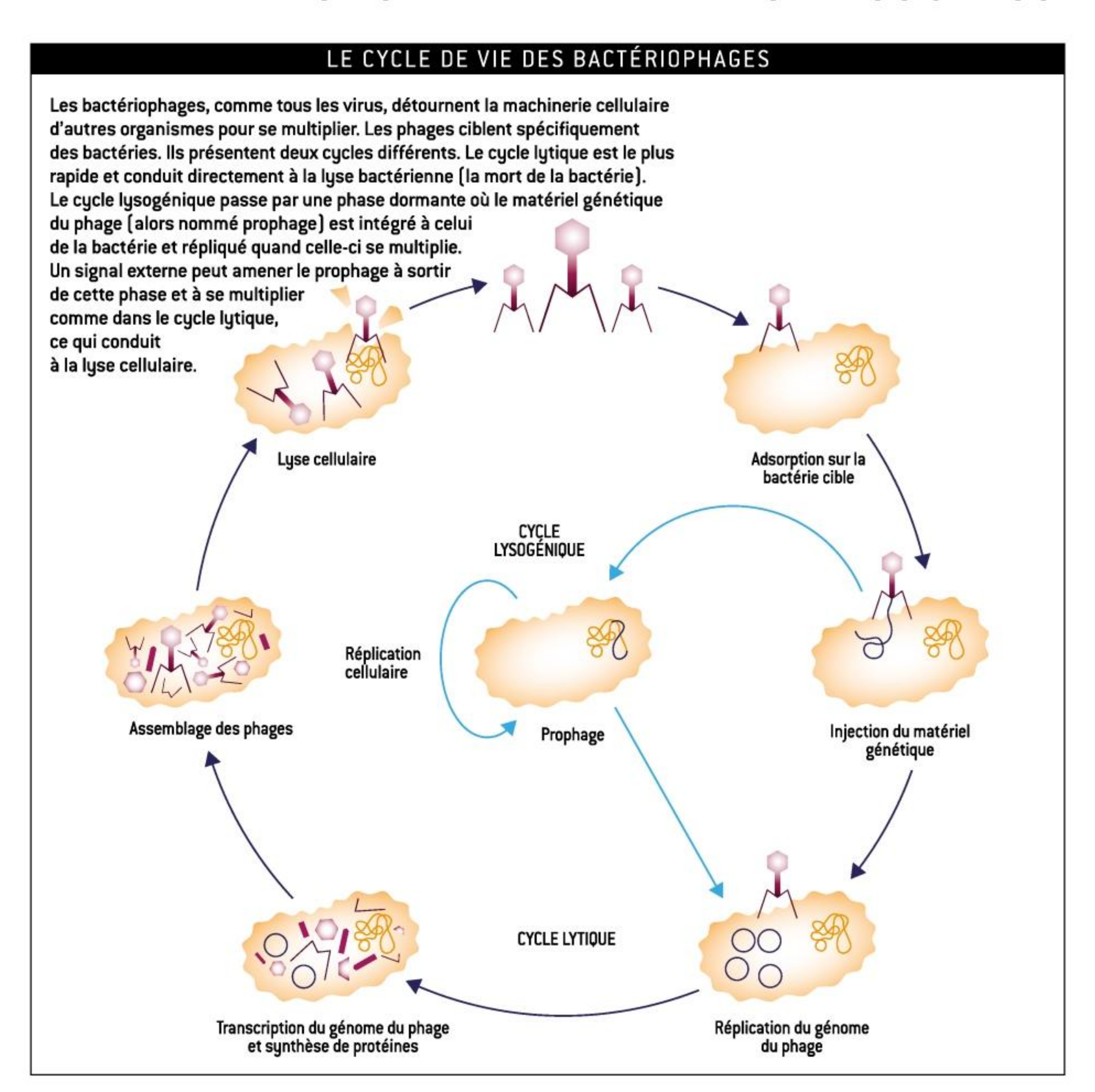
Ces deux groupes partagent les mêmes étapes précoces du cycle infectieux, à savoir : la reconnaissance de la bactérie cible, l'adsorption à sa surface et l'injection du matériel génétique dans le cytoplasme bactérien.

À l'étape suivante, les phages lytiques mettent en place très rapidement le processus de multiplication au détriment de la cellule bactérienne. Pour ce faire, ils détournent la machinerie cellulaire : l'ADN viral est répliqué et le phage se multiplie dans la bactérie jusqu'à ce que la membrane de celle-ci soit détruite (on parle de lyse), libérant ainsi la nouvelle génération de phages prêts à reconnaître de nouvelles bactéries et à les infecter.

Les phages lysogéniques ont un cycle plus complexe. Une fois introduit dans la cellule, leur ADN s'intègre à celui de l'hôte – on parle alors de prophage. Il est dupliqué

LE CYCLE DE VIE DES BACTÉRIOPHAGES

Les bactériophages, comme tous les virus, détournent la machinerie cellulaire d'autres organismes pour se multiplier. Les phages ciblent spécifiquement des bactéries. Ils présentent deux cycles différents. Le cycle lytique est le plus rapide et conduit directement à la lyse bactérienne (la mort de la bactérie). Le cycle lysogénique passe par une phase dormante où le matériel génétique du phage (alors nommé prophage) est intégré à celui de la bactérie et répliqué quand celle-ci se multiplie. Un signal externe peut amener le prophage à sortir de cette phase et à se multiplier comme dans le cycle lytique, ce qui conduit à la lyse cellulaire.



avec le reste du matériel génétique de la bactérie lorsque celle-ci se réplique. Les phages lysogéniques restent dans un état « dormant ». Mais un signal externe peut réveiller le phage : celui-ci se comportera alors comme un phage lytique, qui va se multiplier et détruire la bactérie.

Les phages lysogéniques ont un rôle important dans l'évolution des bactériophages et des bactéries. En effet, le stade prophage est propice à des échanges de matériel génétique entre l'hôte et le phage. Le bactériophage peut, par erreur, emporter du matériel génétique bactérien et le transférer dans une autre bactérie par un processus nommé transduction. Ce mécanisme participe au brassage génétique chez les virus et les bactéries. Aujourd'hui, les travaux de phylogénie moléculaire montrent que ces échanges ont été fréquents et cruciaux dans l'évolution des bactéries et des virus.

Le processus infectieux est lui aussi un moteur d'évolution. Lors d'une infection, le nombre de phages augmente à chaque fois qu'une cellule est lysée et, au cours du temps, le nombre de bactéries hôtes diminue, jusqu'à devenir très faible. Durant cette étape, les bactéries sont soumises à une pression de sélection qui peut aboutir à la génération de mutants devenus résistants au bactériophage.

Dans le même temps, lors de la multiplication des phages, des erreurs de copie de leur matériel génétique conduisent à la formation d'une population hétérogène de phages. Il arrive qu'au sein de cette population, certains individus aient acquis la capacité à infecter les bactéries devenues résistantes. Les bactéries et les phages vivent donc dans un équilibre dynamique, chacun de ces deux groupes se livrant à une sorte de course à l'armement.

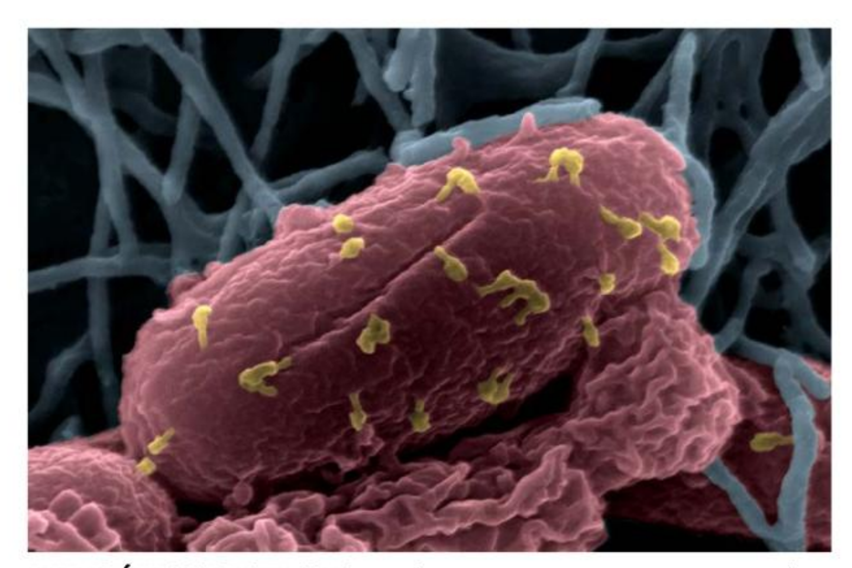
À l'échelle de la planète, on estime que 20 à 50 % de la mortalité bactérienne est due aux bactériophages : le rôle écologique de ces derniers est donc crucial.

Cette présentation générale des phages étant faite, revenons à la phagothérapie. Bien que n'ayant pas connu le même essor que les antibiotiques, elle n'avait pas totalement disparu. En effet, George Eliava, un biologiste géorgien ayant travaillé avec Félix d'Hérelle dans les années 1920, avait ramené dans son pays l'idée de la phagothérapie. Il fit construire un institut dont l'une des activités était dédiée aux bactériophages. Malgré l'assassinat d'Eliava lors des purges staliniennes et l'histoire agitée de la Géorgie au XX[e] siècle, l'institut, nommé désormais « institut des bactériophages, de microbiologie et de virologie George Eliava », a poursuivi son activité de recherche sur l'utilisation thérapeutique des phages.

Ainsi, depuis plus de quatre-vingts ans, la population géorgienne bénéficie de la phagothérapie et, à l'époque de l'Union soviétique, cette pratique était courante dans tous les États membres. Aujourd'hui, un seul autre pays, la Pologne, propose des traitements à base de bactériophages, à l'institut Ludwik Hirszfeld d'immunologie et de thérapie expérimentale, à Wrocław. Et il reste encore en Russie une société, Microgen, qui fabrique certains cocktails de phages vendus en pharmacie.

Une méthode pratiquée il n'y a pas si longtemps

De façon étonnante, jusque dans les années 1980, en France, des solutions de bactériophages étaient produites et disponibles pour tout médecin qui désirait en prescrire à ses patients. Les raisons qui ont conduit à l'arrêt de la production de ces solutions ne sont pas bien connues, mais on peut penser que le facteur économique a été essentiel, étant donné les exigences des autorités de santé qui, à juste titre, ont progressivement augmenté les normes de sécurité dans les procédés de fabrication de produits pharmaceutiques.



UNE BACTÉRIE *ESCHERICHIA COLI* *(en rose)* **est infectée par plusieurs bactériophages** *(en jaune)* **sur ce cliché colorisé pris au microscope électronique à balayage.**

L'AUTEUR



Laurent DEBARBIEUX est chercheur au département de microbiologie de l'institut Pasteur, à Paris, où il est responsable du groupe Interactions bactériophages-bactéries chez l'animal.

BIBLIOGRAPHIE

G. P. C. Salmond et P. C. Fineran, **A century of the phage : past, present and future,** *Nature Reviews Microbiology*, vol. 13, pp. 777-786, 2015.

E. Saussereau *et al.*, **Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients,** *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 20(12), pp. 983-990, 2014.

E. Morello *et al.*, **Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains : First steps towards treatment and prevention,** *PLoS One*, 6(2), e16963, 2011.

L. Debarbieux, **Les phages à l'assaut des bactéries,** *Dossier Pour la Science*, n° 55, avril-juin 2007.

Ce qui a été possible pour la production de nombreuses molécules thérapeutiques, telles que les antibiotiques, se révèle bien plus complexe pour la production de solutions biologiques obtenues par la destruction massive de bactéries. Aujourd'hui, en l'absence de produits fabriqués selon ces normes, il n'est pas possible de pratiquer la phagothérapie, en France comme dans la plupart des pays du monde.

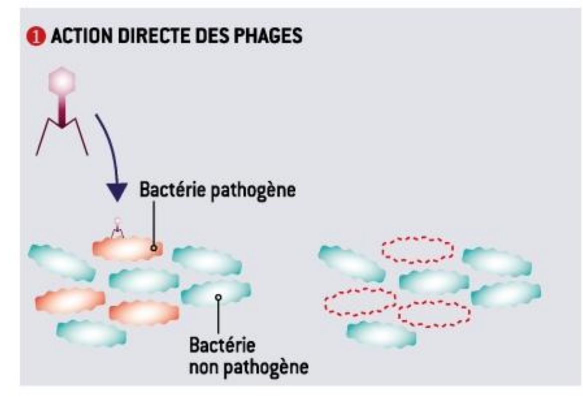
Cependant, face à la menace que représentent les bactéries résistantes aux antibiotiques, les recherches en matière de phagothérapie sont relancées. L'une des premières étapes est la sélection du ou des bactériophages pour lutter contre une souche bactérienne unique d'un site infectieux dans l'organisme. En priorité, il faut choisir un phage qui lyse rapidement la bactérie ciblée. Les premiers travaux ont d'abord porté sur les sites d'accès aisé, telles les plaies de la peau, les infections du conduit auditif ou encore de l'intestin. En 2009, un essai clinique réalisé à Londres par la société Biocontrol a permis d'évaluer l'efficacité d'un cocktail de bactériophages dans le traitement de l'otite chronique due à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. On a observé une amélioration chez tous les patients traités avec des phages. Cependant, si la charge bactérienne était réduite de façon significative, elle n'était jamais totalement éradiquée.

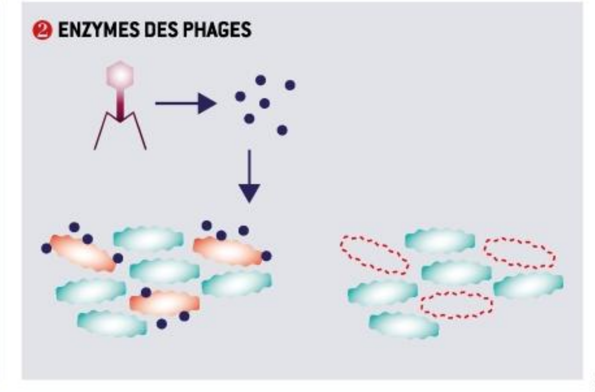
Plus récemment, une étude clinique visant à utiliser les bactériophages pour réduire les diarrhées infantiles au Bangladesh a été réalisée par la société Nestlé. Ses résultats ont confirmé l'innocuité du traitement, mais pas son efficacité, car les cibles bactériennes responsables des diarrhées n'étaient pas majoritairement celles qui étaient attendues et donc les phages choisis n'étaient pas efficaces. Cela démontre à quel point la spécificité des bactériophages est un point crucial.

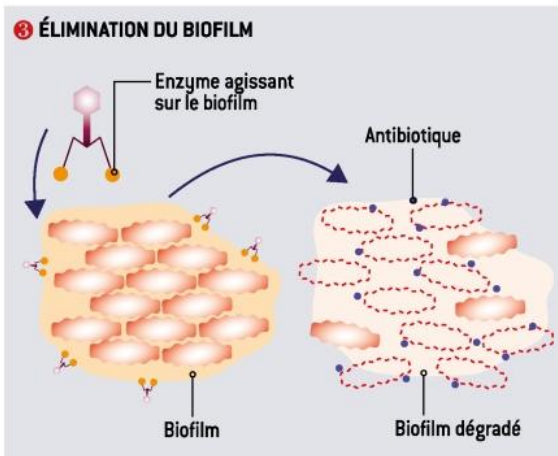
Enfin, une étude clinique financée par l'Europe a débuté en 2013 en France, en Belgique et en Suisse, avec pour objectif le traitement, par des bactériophages,

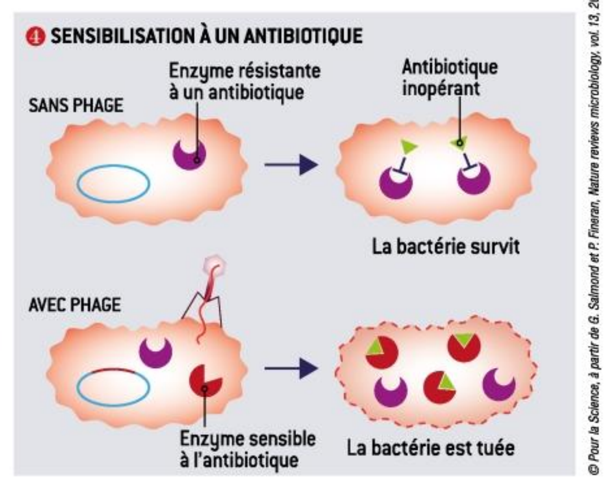
LES DIVERSES UTILISATIONS DES BACTÉRIOPHAGES

Pour lutter contre des bactéries, on peut utiliser les phages de diverses façons. L'approche directe consiste à utiliser le cycle de réplication du phage qui cible précisément une bactérie et l'infecte, se multiplie en son sein et la détruit lors de la lyse cellulaire ❶. Une autre stratégie consiste à identifier puis purifier les enzymes utilisées par les phages pour détruire la paroi des bactéries et les appliquer directement ❷. Certaines enzymes des phages peuvent détruire le biofilm qui protège les bactéries et faciliter la diffusion des antibiotiques ❸. Enfin, un phage lysogénique peut insérer un gène dans le génome d'une bactérie résistante à un antibiotique, gène dont le produit peut sensibiliser la bactérie à l'antibiotique ❹.









CRISPR : une défense antiphage qui devient ciseau moléculaire

Face à l'infection par des phages, une bactérie a plusieurs moyens de se défendre. L'un de ces mécanismes de résistance a permis de développer des techniques de manipulation génétique exceptionnelles.

Le moyen le plus simple de résister à des phages repose sur les mutations spontanées du génome de la bactérie. Si une telle mutation entraîne la modification du récepteur reconnu par le phage, ce dernier ne repère plus sa cible et ne l'infectera pas.

D'autres mécanismes requièrent des machineries moléculaires spécialisées. Parmi ces mécanismes, les systèmes de restriction-modification ont été découverts en 1970. Il en existe diverses versions. Dans le cas le plus simple, la bactérie synthétise deux protéines : l'enzyme dite de restriction est capable de reconnaître une séquence d'ADN du bactériophage et de la couper, ce qui met fin à l'infection. Si cette séquence existe aussi dans l'ADN de la bactérie, l'enzyme pourrait la couper. Pour éviter cela, l'enzyme de modification altère le site de la séquence dans l'ADN bactérien et le protège ainsi de l'enzyme de restriction. Ces enzymes ont permis de développer les techniques de clonage de gènes employées en biologie moléculaire.

Une autre machinerie moléculaire spécialisée dans la défense contre les phages a été découverte plus récemment. Elle consiste à utiliser un système que l'on peut comparer au système immunitaire de l'homme, car elle est fondée sur une mémoire d'événements passés. Le système CRISPR (acronyme anglais pour « courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement interespacées ») est une sorte de banque qui contient plusieurs coffres. Chacun d'eux correspond à des séquences d'ADN étranger, de quelques dizaines de nucléotides, préalablement rencontrées par la bactérie. Plusieurs enzymes, les protéines Cas, jouent un rôle de gardien des coffres. Lorsqu'un ADN étranger entre dans la bactérie, soit il présente une information identique à celle contenue dans un coffre existant, soit un nouveau coffre est créé. Lorsque l'information est déjà présente dans un coffre, les protéines Cas dégradent l'ADN étranger.

En 2012, les équipes de Jennifer Doudna, de l'université de Californie à Berkeley, et d'Emmanuelle Charpentier, alors à l'université d'Umeå en Suède, ont identifié le mécanisme moléculaire d'une protéine Cas, la protéine Cas9, et ont ainsi ouvert la voie à son exploitation pour effectuer des modifications génétiques. L'outil CRISPR-Cas9 est aujourd'hui un véritable ciseau moléculaire utilisé pour effectuer des délétions, ou des substitutions, à des endroits précis dans le génome.

Cette technique peut être utilisée avec de nombreuses espèces, non seulement bactériennes, mais aussi eucaryotes, d'où de nombreuses perspectives d'application en génie génétique aussi bien pour la recherche fondamentale que pour la thérapie génique.

de brûlures infectées par *P. aeruginosa* et *Escherichia coli* (dont l'antibiorésistance a fortement augmenté ces dernières années). Cette étude dénommée *Phagoburn* devrait s'achever l'année prochaine et, espérons-le, démontrer clairement le potentiel clinique des bactériophages.

À l'institut Pasteur, mon équipe s'intéresse à une piste thérapeutique pour le traitement d'infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose et aussi chez des patients en réanimation développant des pneumonies acquises sous assistance respiratoire.

La première cause de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose est en effet une infection causée par la bactérie *P. aeruginosa*. On estime à 80 % la part de la population adulte atteinte de mucoviscidose infectée par cette bactérie. Cet agent pathogène est difficile à éradiquer, de par ses résistances multiples aux antibiotiques communément utilisés et le caractère chronique de l'infection qui perdure des années, notamment parce que les poumons des malades, encombrés de mucus, lui sont un terrain favorable.

Après une caractérisation poussée en laboratoire de plusieurs bactériophages ciblant *P. aeruginosa* afin de s'assurer de leur innocuité pour l'organisme, nous avons effectué des essais sur des animaux. La réduction de la population bactérienne pulmonaire et l'évolution de l'état infectieux des animaux ont montré que les bactériophages étaient efficaces. Puis nous avons voulu savoir si les bactériophages pouvaient agir à travers l'épais mucus du système respiratoire de patients atteints de mucoviscidose. Nous avons défini un cocktail de dix bactériophages capables de lyser les souches cliniques de *P. aeruginosa* et démontré que ceux-ci étaient en effet capables de pénétrer au sein du mucus pour y détruire les bactéries.

Nous avons aussi comparé l'efficacité d'un traitement antibiotique avec celui d'un bactériophage ciblant la bactérie *E. coli*, de plus en plus responsable de pneumonies chez des patients en réanimation. Le traitement antibiotique requiert plusieurs administrations, là où le bactériophage n'en nécessite qu'une seule, car il se multiplie là où se situe la cible. Récemment, avec une équipe des Hôpitaux de Paris, nous avons isolé un bactériophage capable de produire 300 nouveaux virus en dix minutes et qui cible une souche particulièrement résistante d'*E. coli*. La prochaine étape consiste à mettre en place un essai clinique.

D'autres utilisations thérapeutiques des phages sont à l'étude, notamment pour améliorer l'efficacité des antibiotiques *(voir l'encadré page ci-contre)*. Par exemple, les bactéries forment souvent des biofilms où les antibiotiques ne diffusent pas. Or certains phages ont des enzymes qui dégradent ces biofilms et, par conséquent, facilitent la diffusion des molécules thérapeutiques. Les phages peuvent aussi servir de vecteurs afin d'introduire dans la bactérie un principe actif létal ou capable de rétablir la sensibilité de la bactérie à un antibiotique.

L'union fera la force

L'étude de la phagothérapie avec des outils modernes ne fait que commencer et les premiers résultats sont encourageants. Cela démontre que la piste des bactériophages n'est pas à négliger à l'heure où la résistance aux antibiotiques devient de plus en plus préoccupante. Et pour traiter les infections bactériennes les plus coriaces, une stratégie consistant à combiner les deux approches thérapeutiques sera probablement la plus efficace. ■

Les microbes à notre

Hélène Gélot et Marine Bollard

Dans notre inconscient collectif, les virus, bactéries et autres microorganismes ont mauvaise réputation. Pourtant, nous les utilisons de plus en plus. De l'agroalimentaire à la médecine, voici leurs principales applications.

ALIMENTS PROBIOTIQUES

Nos intestins nous préoccupent. En témoignent les millions de ventes du livre *Le Charme discret de l'intestin*, paru en 2015. Et pour cause : cet organe abrite quelque 100 000 milliards de bactéries qui accompagnent la digestion, font obstacle aux bactéries pathogènes et stimulent notre système immunitaire. Mais un déséquilibre de ce microbiote intestinal est vite arrivé. Pour préserver ou maintenir cet écosystème, les probiotiques font figure de candidats idéaux. Définis comme des bactéries ou levures bénéfiques pour la santé lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, on les trouve sous forme de médicaments, de compléments alimentaires ou ajoutés à des aliments tels que les yaourts.
Actuellement, les probiotiques sont plutôt destinés aux personnes globalement en bonne santé, afin de régler les désagréments qui peuvent accompagner un déséquilibre du microbiote intestinal, tels que la constipation, les maux de ventre et les diarrhées induites par les antibiotiques. Mais les recherches en cours visent à produire des probiotiques pour traiter spécifiquement une maladie. Grâce à l'analyse de l'ADN d'un échantillon de fèces d'un individu, il est possible de déterminer le profil de son microbiote intestinal. Et d'établir une corrélation entre une quantité insuffisante de certaines espèces bactériennes et des pathologies. Des chercheurs ont par exemple mis en évidence une relation proportionnelle entre l'abondance de la bactérie intestinale *Akkermansia muciniphila* et une meilleure réponse à un régime chez des personnes obèses ou atteintes de diabète de type 2. Des tests cliniques sont en cours pour tester les effets de la prise d'*Akkermansia* comme probiotiques chez ces patients.

PRODUIRE DES MÉDICAMENTS

Du pain, du vin, de la bière... et de la morphine ? Les levures ont plus d'un tour dans leur sac ! En 2015, une équipe menée par Vincent Martin, de l'université Concordia à Montréal, en collaboration avec des chercheurs de l'université de Californie à Berkeley, a réussi à faire produire de la morphine à partir de sucre à des levures génétiquement modifiées. Le principe ? Introduire dans la levure les gènes codant pour les différents intermédiaires dans la voie de production de cette molécule, utilisée dans le traitement de la douleur et habituellement synthétisée à partir du pavot. Des microorganismes génétiquement modifiés sont ainsi utilisés comme des usines à médicaments depuis 1982 avec la mise sur le marché de l'insuline, destinée aux diabétiques. Mais beaucoup de médicaments sont aussi produits par des bactéries sans qu'on ait besoin de manipuler leurs gènes. Les microbes produisent naturellement ces molécules soit pour freiner la croissance d'autres microorganismes et donc accéder à plus de ressources, soit pour envoyer des signaux. Depuis le tout premier antibiotique, la pénicilline, produit en 1940, pas moins de 23 000 composés actifs, dont des hormones, des antitumoraux et des immunosuppresseurs, ont été produits par des microorganismes. Parmi eux, 42 % sont issus de champignons et 32 % de bactéries filamenteuses, les actinomycètes. L'exploration de ce monde microscopique se poursuit dans l'objectif de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques. Et la marge est immense : on estime que les techniques actuelles permettent de cultiver en laboratoire seulement 1 à 15 % des bactéries existantes.

service

NEUTRALISER LES MOUSTIQUES

La guerre contre les maladies transmises par les moustiques bat son plein. Et dans cette lutte, les microbes occupent plusieurs rôles. Pour combattre la dengue, des chercheurs australiens misent sur *Wolbachia*, une bactérie naturellement présente dans les cellules de divers insectes. La technique consiste à infecter en laboratoire les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs des virus de la dengue, de Zika et du chikungunya, avec une certaine souche de la bactérie qui bloque la réplication de ces virus chez l'insecte. Une femelle porteuse de *Wolbachia* est donc immunisée contre ces maladies et ne peut les transmettre aux humains en les piquant. Elle transmettra en outre la bactérie à sa progéniture. Depuis un an, des moustiques infectés par *Wolbachia* sont relâchés dans des zones très touchées par la dengue, dans l'espoir que la bactérie infecte peu à peu tous les moustiques sauvages. Une équipe américaine se concentre quant à elle sur la manipulation génétique des moustiques, grâce à l'outil CRISPR-Cas, une méthode d'édition du génome dérivée d'un mécanisme de défense des bactéries face aux virus. Les chercheurs sont ainsi parvenus à insérer chez le moustique anophèle, vecteur du parasite responsable du paludisme, un gène codant pour un anticorps antiparasitaire qui le protège du parasite. De plus, ce gène peut être transmis à la quasi-totalité de la descendance grâce au « forçage génétique », une amélioration de la technique CRISPR-Cas. Si ces moustiques génétiquement modifiés ne sont pas encore prêts à quitter l'enceinte des laboratoires, la méthode CRISPR-Cas est déjà utilisée en routine par les chercheurs pour affiner les connaissances sur les moustiques vecteurs. « On recherche par exemple quels sont les gènes impliqués dans la détection des odeurs chez ces insectes », explique Frédéric Simard, biologiste à l'Institut de recherche pour le développement à Montpellier. « Dans la lutte contre les moustiques vecteurs et les maladies qu'ils transmettent, aucune piste ne doit être négligée, poursuit-il. Il faut se créer une boîte à outils et combiner les méthodes en fonction du contexte. »

© Paradesign/Shutterstock.com

DES VIRUS POUR SOIGNER

Fièvre jaune, rougeole, varicelle, hépatite B… On peut se faire vacciner contre 21 maladies en France. Parmi ces vaccins, neuf nous protègent d'infections virales. Ils sont produits à partir de formes atténuées des virus concernés, puis injectés à un individu afin que son système immunitaire apprenne à reconnaître le germe et puisse s'en défendre. Mais on utilise aussi les virus comme armes thérapeutiques. Ainsi, depuis un siècle, on recourt à certains d'entre eux, les phages, pour s'attaquer aux bactéries responsables d'une infection *(voir l'article de Laurent Debarbieux, page 92)*. Plus récemment, les chercheurs tirent parti des propriétés des virus pour vaincre certains cancers. Pour Stacy Erholtz, cette approche a été un succès. En juin 2013, cette Américaine atteinte d'un myélome multiple, un cancer du sang la plupart du temps résistant aux traitements, décide de prendre part aux essais cliniques menés par Stephen Russell, de la clinique Mayo aux États-Unis. Plus de 100 milliards de virus atténués de la rougeole utilisés dans le vaccin ROR sont injectés dans son sang. Quelques semaines après, plus aucune tumeur ne subsiste et depuis, la patiente est toujours en rémission. Que s'est-il passé ? Les virus atténués de la rougeole ont la particularité de pénétrer dans les cellules *via* des portes particulières, les récepteurs CD46. Or ces récepteurs sont très fortement exprimés sur la membrane des cellules cancéreuses, mais pas sur les cellules saines. Les virus pénètrent donc uniquement dans les cellules tumorales et se répliquent à l'intérieur, ce qui tue ces dernières. En mourant sous l'action des virus, les cellules cancéreuses libèrent des signaux qui stimulent le système immunitaire. Celui-ci vient alors s'attaquer aux cellules cancéreuses persistantes. « Grâce aux progrès du génie génétique de ces trente dernières années, on peut maintenant modifier les virus pour qu'ils ciblent les cellules tumorales en épargnant les cellules saines et qu'ils induisent une meilleure réponse antitumorale du système immunitaire », explique Jean-François Fonteneau, chercheur de l'Inserm, à Nantes, spécialisé en virothérapie antitumorale. Ainsi, une vingtaine d'équipes dans le monde concentrent leurs recherches dans ce domaine, sur de nombreux virus différents. Trois laboratoires mènent actuellement des essais cliniques de phase III et le premier virus oncolytique, un virus de l'herpès modifié pour traiter le mélanome métastatique, a été mis sur le marché en 2015. « Dans le futur, estime Jean-François Fonteneau, les virus feront probablement partie de nos armes principales dans l'arsenal anticancer. »

© Pat Posek/Shutterstock.com

AUXILIAIRES AGRONOMIQUES

Les microbes sont les précieux alliés des agriculteurs depuis la nuit des temps. Nos sols abritent en effet diverses symbioses entre plantes et microorganismes, que les formes traditionnelles d'agriculture ont appris à mettre à profit. Ainsi, en combinant une légumineuse à un plant de maïs, on apporte à ce dernier de l'azote, ainsi que davantage de phosphore, les bactéries associées à la légumineuse dégageant une acidité qui favorise sa disponibilité.

Mais des stratégies d'associations plus diffuses ont été découvertes récemment. C'est le cas du champignon du sol *Trichoderma*, qui agit directement sur les pathogènes et stimule les défenses de la plante, en libérant des toxines. Les bactéries ne sont pas en reste. Ainsi, *Sinorhizobium* fixe de l'azote atmosphérique dans les racines des légumineuses, tandis que les rhizobactéries améliorent la croissance des plantes, *via* des hormones ou des vitamines. Pour Marc-André Selosse, du Muséum national d'histoire naturelle, « l'enjeu majeur dans les années à venir sera de resélectionner des variétés capables d'utiliser ces microbes. Car la sélection de plantes qui puisent dans des sols toujours plus riches en fertilisants a largement altéré ces capacités d'interaction ».

© Anthonycz/Shutterstock.com

Dans la course vers une agriculture plus performante, les microbes sont aussi devenus les outils de prédilection des laboratoires de biotechnologie, souligne Peter Rogowsky, de l'École normale supérieure de Lyon. Parmi eux, *Agrobacterium tumefaciens* s'impose comme la bactérie phare dans les processus de transformation des plantes. À l'origine, il s'agit d'un pathogène qui provoque la maladie de la galle du collet, en insérant une partie d'un plasmide dans le génome de la plante cible. Depuis cette découverte datant de 1977, plusieurs équipes ont réussi à désarmer ce plasmide et à s'en servir pour transférer des gènes d'intérêt, tels ceux impliqués dans la résistance aux insectes ou ceux, bien plus polémiques, conférant une tolérance à des herbicides.

Depuis 40 ans, les techniques d'agro-infiltration *in vitro* de la bactérie n'ont pas pris une ride. Il faut d'abord mettre en contact des suspensions d'*Agrobacterium* avec des morceaux de végétaux, puis régénérer la plante. En 2014, *Agrobacterium* devient l'une des vedettes incontestées et bon marché de l'édition génomique de précision. Elle est en effet très efficace pour apporter au sein des cellules les outils récents de transformation, tels que CRISPR-Cas9. Grâce à cette nouvelle avancée, l'équipe de Fujun Wang, de l'université chinoise de Guangxi, a produit en 2016 un riz mutant, résistant à son principal champignon pathogène.

RECHERCHES

Un laboratoire sans microorganismes ? Impossible à imaginer pour un biologiste ! Car nombre de découvertes scientifiques n'auraient pu se faire sans eux. Des champignons, des levures ainsi que l'incontournable bactérie *Escherichia coli*, ou colibacille, servent notamment de modèles d'étude. Les recherches sur ces organismes ont permis de comprendre l'organisation des gènes et leur expression, ainsi que des procédés tels que la réplication, la recombinaison et la réparation de l'ADN. « Par ailleurs, les mécanismes cellulaires tels que la mitose et la méiose auraient été beaucoup plus difficiles à étudier chez des organismes multicellulaires », ajoute Éric Marois, biologiste moléculaire à l'université de Strasbourg.



Mais les microbes sont aussi des sources inépuisables d'outils

RÉVÉLER LES ARÔMES

La gastronomie à la française ne serait rien sans les microbes. Le pain, le vin, les fromages… : derrière chaque saveur se cache une bactérie, une levure ou un champignon qui en révèle toute la complexité. Les levures, naturellement présentes sur les raisins, transforment les sucres en éthanol et en dioxyde de carbone *via* la fermentation alcoolique qui donne le vin. C'est lors de cette étape que les arômes du raisin se dévoilent. « Certains vins blancs tels que le sauvignon ont des notes de buis et de fruits exotiques : c'est dû aux thiols, des molécules issues de la fermentation », explique Jean-Michel Salmon, chercheur à l'Inra, spécialisé en microbiologie et œnologie. Plus de 200 souches de levures différentes existent sur le marché : elles sont sélectionnées ensuite selon les composés aromatiques qu'on souhaite retrouver.

Du côté des fromages, ce sont par exemple des bactéries propioniques qui donnent au gruyère sa saveur pendant l'affinage. Quant au champignon *Penicillium roqueforti*, il confère au roquefort son goût prononcé et ses teintes bleutées.

On va même jusqu'à recréer des arômes de toutes pièces grâce aux microbes. La saveur du beurre, associée à la molécule de diacétyle, peut ainsi être produite grâce aux bactéries *Lactococcus lactis*. Selon la réglementation, les industriels peuvent indiquer « arômes naturels » sur l'étiquette d'un produit contenant des arômes issus de ce procédé, par opposition à la synthèse chimique. On peut ainsi, grâce à des champignons, levures ou bactéries, obtenir une trentaine au moins de molécules aromatiques – des arômes de l'amande amère à celui de la pêche, en passant par ceux de la fraise ou de la noisette.

© Tashal/Shutterstock.com

FONDAMENTALES

utilisés en génétique. Les enzymes de restriction, des protéines synthétisées par des bactéries pour se protéger des virus en coupant l'ADN viral à des endroits spécifiques, permettent d'isoler des gènes d'intérêt lors d'une opération de clonage ou de transgenèse. Des plasmides, de l'ADN bactérien circulaire, servent de vecteurs lors du transfert du gène isolé chez un organisme-cible (transgénèse) ou chez une cellule-hôte (*E. coli*) pour le cloner. Quant à la PCR, technique d'obtention de grandes quantités d'ADN à partir d'un petit échantillon, elle fait appel à des enzymes d'archées ou de bactéries. Ces outils, jusqu'à la récente technique fine d'édition du génome CRISPR-Cas, ont fait considérablement avancer les connaissances. Compréhension des mécanismes de l'évolution, reconstitution de l'histoire du vivant, étude des maladies, etc. : l'étendue des connaissances acquises grâce aux microbes est immense… à l'image du monde microbien lui-même, pourtant invisible à nos yeux.

© GoMixer/Shutterstock.com

DÉPOLLUER LES EAUX ET LES SOLS

Avril 2010. Dans le golfe du Mexique, la plateforme pétrolière *Deepwater Horizon* explose, et 660 000 tonnes de pétrole se déversent. Le malheur des uns fait le bonheur des autres : des bactéries y voient l'arrivée massive d'une source d'énergie. On estime que 200 000 tonnes de pétrole et de gaz dissous dans les eaux ont été dégradées par ces microbes. Dès les débuts de la dépollution en France, il y a plus de vingt ans, les professionnels ont su tirer parti de cette capacité des bactéries à nettoyer les sols et les eaux des hydrocarbures, de leurs dérivés et produits de combustion ainsi que d'autres polluants. « L'avantage des méthodes biologiques, c'est qu'elles s'avèrent en général beaucoup moins coûteuses que les approches chimiques ou thermiques », explique Stéfan Colombano, chercheur au Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM). En effet, les bactéries étant le plus souvent déjà sur place, il faut juste stimuler leur croissance – en ajoutant des nutriments (phosphore et azote par exemple), ainsi que de l'oxygène, nécessaire au développement des bactéries aérobies. Pour les espèces anaérobies, celles qui s'attaquent entre autres aux composés chlorés tels que certains solvants et les PCB, tout apport d'oxygène est au contraire évité. « Cette biodépollution ne peut hélas pas être utilisée à tous les coups, car la plupart des bactéries ne supportent pas des concentrations élevées de polluants », commente Stéfan Colombano. Une autre approche consiste à ensemencer le milieu avec des bactéries sélectionnées, voire modifiées génétiquement, pour s'attaquer à un polluant particulier, tel l'arsenic. Mais sans garantie d'efficacité, car les bactéries autochtones, mieux adaptées au milieu, tendent à freiner ces nouvelles arrivantes dans leur tâche de nettoyage.

© Visual generation/Shutterstock.com

PRODUIRE DES CARBURANTS

Pour passer de l'or noir à l'or vert, les biotechnologies « blanches » (ou industrielles) sont dans les starting-blocks. Depuis une vingtaine d'années, on voit fleurir dans le monde les recherches scientifiques en vue de produire des biocarburants à l'aide de microorganismes. Ces bactéries ou levures utilisent pour cela une biomasse « lignocellulosique », obtenue à partir de certains résidus agricoles ou forestiers tels que le bois ou la paille. Après hydrolyse de la cellulose, elles transforment les différents sucres ainsi obtenus en éthanol, par fermentation.

L'intérêt de ces biocarburants, dits de deuxième génération ? Ils n'accaparent pas les terres agricoles au détriment des cultures alimentaires. Aujourd'hui, cinq usines – aux États-Unis, au Brésil et en Italie – exploitent cette voie biochimique pour produire de l'éthanol destiné au moteur à essence.

L'inconvénient est que l'éthanol doit être mélangé à d'autres substances. Une autre voie de recherche vise donc à faire produire par des microorganismes des biocarburants utilisables tels quels. Elle relève de la biologie de synthèse. L'équipe de Jay Keasling, de l'université de Californie à Berkeley, a été la première à mettre le pied à l'étrier. En 2011, elle a implanté une voie métabolique artificielle au sein de la bactérie *Escherichia coli*, afin qu'elle sécrète directement du diesel à partir de biomasse. « Sur le même principe, nous avons développé un procédé inédit de production d'isobutène, dont l'un des dérivés (l'isooctane) est un additif idéal pour les essences », souligne Marc Delcourt, directeur général de l'entreprise française Global Bioenergies. Le démonstrateur industriel est lancé cette année, en Allemagne.

Enfin, on peut mentionner l'engouement pour une troisième génération de biocarburants, produits à partir de cultures de microalgues riches en lipides.

L'eldorado des biocarburants ne demande donc qu'à s'épanouir, bien que la baisse récente du prix du baril de pétrole ait déjà stoppé quelques projets en plein élan.

© TKot/Shutterstock.com

LES AUTEURES

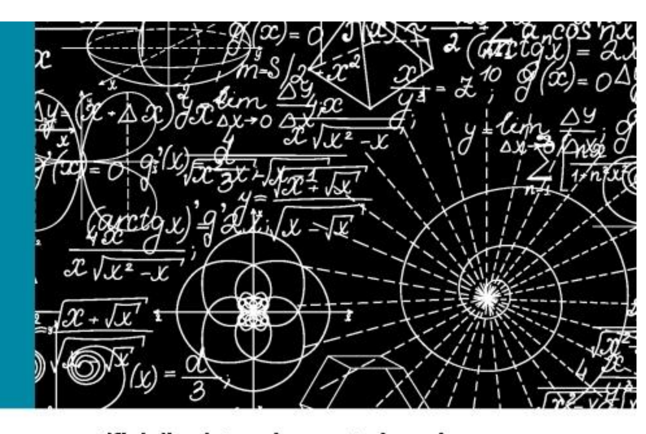
Hélène GÉLOT et Marine BOLLARD sont journalistes et éditrices scientifiques indépendantes.

BIBLIOGRAPHIE

P. S. Bisen, M. Debnath et G. B. Prasad, **Microbes : Concepts and applications**, Wiley-Blackwell, 2012.

I. Ahmad *et al.* (dir.), **Microbes and microbial technology : Agricultural and environmental applications**, Springer, 2011.

INDISPENSABLES MATHÉMATIQUES



Quinze pour cent du PIB et neuf pour cent des emplois sont impactés directement par les mathématiques (voir ci-dessous). C'est dire l'importance de cette discipline pour l'économie française. De fait, rendues incontournables par l'avènement de l'ère numérique, les mathématiques irriguent tous les secteurs de l'économie, se nichent au cœur de révolutions telles que l'intelligence artificielle, interviennent dans la compréhension de problèmes majeurs de notre époque, comme ceux liés au développement durable, au climat, à la santé. Et transforment désormais notre quotidien… Aujourd'hui, il n'y a pas de véritable innovation sans mathématiques en arrière-plan. Un enjeu de développement dont doivent s'emparer étudiants, entrepreneurs et décideurs.



Une étude fondatrice pour une prise de conscience élargie

© MENESR - XR Pictures



« Une évaluation objective à *l'instant t* » [t = 2015], a souligné Cédric Villani lors de la présentation de l'étude EISEM.

La 1re Étude de l'impact socio-économique des mathématiques en France

Publiée en mai 2015, l'étude* révèle l'impact, à la fois très fort et en augmentation, des mathématiques sur la compétitivité et la croissance de l'économie française :

- les mathématiques influent directement sur 15 % du PIB et 9 % des emplois en France ;
- il apparaît que 44 % des technologies clés, identifiées comme telles par les rapports gouvernementaux, sont fortement impactées par les progrès en mathématiques ;
- de nombreux secteurs d'activité, en particulier l'énergie, la santé ou encore l'industrie et les télécommunications mobilisent les champs de compétences mathématiques. Cinq en forment le peloton de tête : traitement du signal et analyse d'images, gestion des données *(Big Data)*, la modélisation-simulation-optimisation, le calcul intensif (HPC), et la cryptographie.

Les entreprises prennent progressivement conscience de cet impact : elles commencent tout juste à s'organiser pour gérer en leur sein une expertise mathématique. Et les étudiants en mathématiques ne connaissent pas le chômage. L'étude souligne la nécessité de renforcer les liens entre le dispositif d'enseignement supérieur et les entreprises : lisibilité du dispositif d'enseignement supérieur et de recherche, attractivité de carrière pour les docteurs, soutien en expertise mathématiques à renforcer pour les PME. C'est en cherchant à corriger ces points de faiblesse que l'excellence scientifique française en mathématiques pourra véritablement constituer un avantage concurrentiel pour notre économie.

Dans ce contexte, l'Agence Maths-Entreprises AMIES met en œuvre tout le soutien nécessaire aux entreprises pour leur permettre d'accéder aux ressources mathématiques susceptibles de leur être utiles. (infoprojets@agence-maths-entreprises.fr)

* Cette étude a été réalisée par le cabinet CMI à la demande d'AMIES, en partenariat avec la FSMP et la FMJH et le soutien des Labex Archimède, Bézout, Carmin, CEMPI, CIMI, IRMIA, Lebesgue, LMH (FMJH), Milyon, PERSYVAL-Lab, SMP (FSMP).











Des événements à retenir

- Treize Minutes Marseille, le 1er décembre 2016, à l'Alcazar : petites conférences pluridisciplinaires rythmées : 6 intervenants, 13 minutes par orateur ! Un butinage intellectuel incontournable, et certaines fleurs font la part belle aux mathématiques. Diffusion en streaming live. http://treize.lif.univ-mrs.fr
- 15 décembre 2016 à la Cité des Sciences de la Villette : le Forum Emploi-Maths (FEM2016), l'événement référent pour les relations entreprises-mathématiciens. Les entreprises y découvrent les bénéfices des maths et parfois y recrutent, les étudiants et PhD en maths y pullulent. http://www.forum-emploi-maths.org



Des Laboratoires d'EXcellence

Les mathématiques disposent sur l'ensemble du territoire d'un important réseau de structures les reliant aux entreprises et à la société. Leurs actions sont nationales et internationales. Parmi celles-ci, les LabEx préfigurent les nouvelles passerelles entre recherche, formation et monde économique, telles que voulues par les Investissements d'Avenir. Deux nouveaux exemples pour mieux comprendre l'importance de ces laboratoires.

Le LabEx CIMI

Le Centre International de Mathématiques et Informatique de Toulouse est porté conjointement par l'Institut de Mathématiques de Toulouse (IMT) et l'Institut de Recherche en Informatique de Toulouse (IRIT). Il vise à apporter de nouvelles perspectives de développement de la recherche dans ces deux disciplines et à leur interface ; il rassemble plus de 450 chercheurs.

Au cœur de l'actualité scientifique

Cette combinaison originale au sein d'une structure unique va au-delà des collaborations classiques et crée une véritable synergie appropriée pour atteindre l'excellence mondiale dans la recherche et l'exploration de domaines de recherche innovants. Elle a d'ores et déjà conduit à la création d'équipes de projets de recherche communes entre les deux instituts.

Son programme scientifique comprend des chaires d'excellence sur plusieurs mois, des financements pour des post-doctorants, et des étudiants de master. L'attractivité est renforcée par des trimestres thématiques organisés autour de sujets au cœur de l'actualité scientifique : traitement du signal, calcul intensif, ou encore apprentissage automatique. En outre, CIMI finance des projets de recherche liés à l'innovation.

CIMI est un lieu unique attirant des scientifiques et des étudiants de haut niveau à l'échelle internationale avec une stratégie proactive de recrutement de scientifiques renommés et d'étudiants exceptionnels (français et étrangers).

Des ouvertures vers l'industrie et la société

Sa collaboration avec la SATT Toulouse Tech Transfer a conduit à la création d'un annuaire de compétences dans ces deux domaines et d'un portail pour les industriels. Un accord de coopération a été signé avec l'Institut de Recherche Technologique Saint-Exupéry permettant le renforcement de la coopération avec la communauté aéronautique dans plusieurs domaines tels que l'apprentissage, le *machine learning* ou l'optimisation.

Enfin CIMI se veut un outil de la promotion et de la diffusion des mathématiques et de l'informatique auprès d'un public plus jeune et a soutenu en 2016 l'équipe de lycéens toulousains qui a remporté la finale du Tournoi International des Jeunes Mathématiciens à Saint-Petersbourg.

Le LabEx IRMIA

L'Institut de Recherche en Mathématiques, Interactions et Applications est un des 11 Labex de l'université de Strasbourg, elle-même labellisée Initiative d'Excellence. Regroupant recherche, formation, et valorisation, son activité se situe à l'interface entre mathématiques pures et appliquées (IRMA), statistique médicale (LBIM), informatique et calcul scientifique (ICPS) ; il regroupe environ 150 chercheurs.

L'interdisciplinarité math-info-médecine

IRMIA soutient la recherche dans plusieurs domaines. En physique mathématique, l'étude du chaos quantique appréhende l'apparition de phénomènes inattendus dans les systèmes quantiques. Fruit d'une étroite collaboration avec les équipes médicales de l'université de Purdue, aux États-Unis, le projet Eye2Brain vise à modéliser les flux sanguins de l'œil avec pour but de déceler des pathologies du cerveau ; un autre projet cherche à résoudre le problème de statistique posé par les données médicales manquantes. En informatique, un objectif est la génération automatique de codes s'adaptant à un environnement donné.

Des partenariats précoces avec les industriels

Le centre de modélisation CEMOSIS a été mis en place afin de développer des collaborations recherche-industrie, dans les domaines de la modélisation, du calcul haute performance (HPC) et de l'analyse des données. Ce centre a noué des collaborations avec plusieurs entreprises comme AxesSim, Hager et Électricité de Strasbourg.

Ces collaborations avec des partenaires industriels commencent dès le niveau des stages en entreprise pour les étudiants des Masters de mathématiques appliquées, et se poursuivent jusqu'au niveau de la recherche et de l'innovation avec des projets développés dans le domaine du HPC, des sciences actuarielles ou de l'analyse de données. Par ailleurs, le diplôme universitaire d'actuaire de Strasbourg (DUAS) offre une formation en alternance qui permet une insertion aisée dans le monde du travail.

Formation et diffusion des connaissances

IRMIA organise chaque année des stages de formation pour les étudiants en master *(master class)* ainsi que des conférences grand public, et la publication annuelle d'un calendrier mathématique.















LOGIQUE & CALCUL

Du bitcoin à Ethereum : l'ordinateur-monde

Les « organisations autonomes décentralisées » sont des programmes indestructibles fonctionnant sans que personne ne puisse en prendre le contrôle. Elles ouvrent des perspectives inattendues, pour le meilleur et pour le pire.

Jean-Paul DELAHAYE

On attribue à l'ingénieur mathématicien Héron d'Alexandrie, au Ier siècle de notre ère, l'invention d'une machine à distribuer de l'eau qu'on mettait en marche en introduisant des pièces de monnaie. D'autres distributeurs automatiques ont été exploités dans les tavernes anglaises au XVIIe siècle pour vendre du tabac. Aujourd'hui, on trouve des versions de plus en plus perfectionnées et variées de ce type de dispositifs. Il y a la machine à café capable de prendre une dose de grains, de la moudre, de chauffer l'eau nécessaire et de préparer en quelques secondes la boisson que vous avez choisie dans une longue liste et payée avec des piécettes. Il y a les distributeurs de sachets de bonbons, de barres chocolatées, etc. Ajoutons les machines à distribuer des billets, les parcmètres, les bandits manchots des casinos, les flippers des bars. Et, plus récemment, les vélos et autos que vous louez dans la rue sans intermédiaire humain.

L'idée est de concevoir et fabriquer un dispositif qui travaillera tout seul. La machine offre un contrat implicite au client potentiel : ce dernier paye, le mécanisme fonctionne et le client reçoit son dû : un produit, une boule lancée sur le plan incliné du flipper, une voiture en prêt, etc.

Puisque l'automate est un objet matériel coûteux à construire, il a un propriétaire qui en effectue la maintenance et renouvelle les produits de base nécessaires (eau, doses de café, sachets de bonbons, etc.). C'est lui qui réserve l'emplacement où est déposé le dispositif ; c'est lui qui en tire du profit et qui est victime s'il y a vol ou dégradation.

L'informatique vient d'inventer une version perfectionnée de ces « entreprises autonomes automatiques » qui, jusqu'à présent, n'étaient que partiellement autonomes et imparfaitement automatiques, puisque l'humain devait intervenir pour maintenir le système en marche et qu'à chaque instant il pouvait en interrompre le fonctionnement.

Les descendants actuels de la machine d'Héron d'Alexandrie ont des propriétés inattendues. Ils sont décentralisés, car situés partout sur le réseau, et ne sont pas nécessairement au service d'un propriétaire identifié. Ils peuvent fonctionner selon des procédures sans aucune limite de complexité ou presque, recevoir des informations variées et se comporter en fonction de ces dernières. Ils possèdent et dépensent de l'argent. Ils sont quasiment indestructibles et inviolables, car leur bonne marche s'appuie sur des protections cryptographiques et sur la copie en multiples exemplaires de leur mémoire. Une fois lancés, leur autonomie et leur indépendance sont aussi parfaites que possible, même si aujourd'hui, certaines étapes restent à franchir entre le rêve et la réalité. On les nomme organisations autonomes décentralisées ou DAO (pour *Decentralized Autonomous Organization*), sigle commode qui s'est imposé.

Tout provient des monnaies cryptographiques, dont le *bitcoin* créé en 2009 est de loin la principale, et de la technologie sur laquelle elles s'appuient : les réseaux pair à pair et la *blockchain*.

L'idée centrale est de créer un ordinateur virtuel, un ordinateur-monde, dont le fonctionnement ne s'appuie pas sur une machine particulière, mais sur une multitude de machines indépendantes, liées en un réseau robuste.

Un système disséminé et permanent

Ce réseau dit pair à pair, car aucun nœud central ne le dirige et ne le contrôle, assure que les programmes de l'ordinateur-monde continuent de fonctionner quoi qu'il arrive à l'un de ses composants, voire à plusieurs d'entre eux. Aucun n'est indispensable, tous communiquent sur un pied d'égalité. Ils se suppléent, faisant fonctionner les mêmes instructions et gérant une mémoire collective recopiée partout à l'identique, la blockchain. Ils s'occupent aussi à chaque instant de créer un consensus sur les informations qu'ils détiennent.

Ce réseau est conçu pour que, une fois en marche, l'ordinateur-monde auquel il donne vie ne s'arrête plus et ne puisse être pris en main par personne. Les règles fixées au départ pour ses programmes s'exécutent sur toutes les machines du réseau sans que quiconque puisse intervenir. Le

fonctionnement en parallèle des programmes est une forme de gâchis, mais avec les puissances de calcul dont nous disposons, c'est sans grande importance si cela assure la sécurité de l'ensemble et autorise des applications d'un type nouveau. Chaque machine présente sur le réseau et participant à l'exécution des programmes augmente la sécurité et la fiabilité de l'ensemble, qui devient alors quasiment indestructible.

Blockchain et bitcoin

La mémoire de cet ordinateur virtuel est ce qu'on nomme la blockchain (ou chaîne de blocs). C'est un fichier informatique présent en chaque nœud du réseau et qui évolue en parallèle sous la forme de multiples copies identiques. Cette recopie au sein de dizaines de machines réparties dans le monde explique la solidité de la construction. Qu'importe que certaines machines du réseau tombent en panne, ou même que des secteurs entiers du réseau se trouvent momentanément isolés : les machines présentes continueront de faire fonctionner l'ordinateur-monde dont la mémoire, la blockchain, poursuivra son évolution, prête à se recopier sur les machines un moment défaillantes ou à s'installer sur des machines nouvelles.

Personne ne peut effacer ou modifier cette mémoire commune partagée. Son contenu évolue par ajout de pages ou blocs chaînés, par des procédés assurant le repérage d'une modification intempestive et l'empêchant.

Le bitcoin, inventé pour disposer d'une monnaie sans autorité centrale d'émission et de régulation, a été la première mise en application de cette idée d'une mémoire partagée, multipliée, protégée, dont l'évolution est contrôlée par un réseau pair à pair et qui ne se fait que par ajout. Son inventeur, Satoshi Nakamoto, n'a peut-être pas envisagé que son idée était généralisable.

Les opérations autorisées par l'ordinateur à blockchain du réseau bitcoin ne sont cependant que des opérations élémentaires de déplacement d'argent d'un compte vers un autre. Ces transactions exécutées par l'ordinateur-monde du bitcoin rendent disponible toute somme d'argent en bitcoins, qui passe

Un peu de vocabulaire...

RÉSEAU PAIR À PAIR – Système d'échange de messages entre ordinateurs connectés leur permettant d'émettre et de recevoir des informations sur un pied d'égalité. Ces échanges autorisent leur synchronisation et l'utilisation d'une même mémoire recopiée à l'identique dans chacun d'eux.

BLOCKCHAIN (CHAÎNE DE BLOCS) – Fichier partagé sur un réseau pair à pair où par exemple sont inscrites la totalité des transactions entre des comptes, ce qui autorise le calcul du solde de chaque compte. Dans le cas de la blockchain d'Ethereum, des informations sur chaque programme d'Ethereum sont inscrites dans ce fichier dont chaque nœud principal du réseau détient une copie. Cela permet à chaque machine du réseau d'exécuter ces programmes en parallèle et à l'identique. La blockchain évolue par ajout périodique de pages, ou blocs.

ORDINATEUR À BLOCKCHAIN OU ORDINATEUR-MONDE – L'ensemble des ordinateurs d'un réseau pair à pair partageant une blockchain sur laquelle sont présents des programmes ainsi que les informations sur l'état de leurs calculs. Cet ensemble constitue un ordinateur virtuel délocalisé et indestructible où chaque ordinateur du réseau contrôle tous les autres et est contrôlé par eux. Grâce à une telle structure, les pannes et les fraudes sont presque impossibles.

MONNAIE CRYPTOGRAPHIQUE – Monnaie créée par un ordinateur à blockchain lorsque la blockchain contient des informations sur les comptes des utilisateurs et sur les transactions faites entre comptes. La plus importante (10 milliards d'euros) est le bitcoin, la seconde est l'éther (1 milliard d'euros) du réseau Ethereum.

SMART-CONTRACT OU CONTRAT INTELLIGENT – Programme d'un ordinateur à blockchain. Ce terme est à éviter, car ces programmes exécutés par chacun des ordinateurs du réseau ne sont en rien des contrats au sens juridique.

TRANSACTION, CLÉ PRIVÉE, CLÉ PUBLIQUE – Si un ordinateur à blockchain gère des transactions, celles-ci s'opèrent entre comptes, chacun possédant deux clés. La première, assimilable à un numéro de compte, est publique. La seconde, privée, permet à celui qui la connaît (celui qui a créé le compte) d'agir sur le compte. Les transactions faites par un détenteur de compte sont vues par tous et peuvent, grâce à la clé publique, être contrôlées et validées par tous.

ORGANISATION AUTONOME DÉCENTRALISÉE (DAO) – Programme fonctionnant grâce à un réseau pair à pair, qu'il est impossible d'arrêter et qui, du fait de sa fiabilité et des protections cryptographiques dont il bénéficie, crée de la confiance entre personnes utilisant le programme. Le système du bitcoin et celui d'Ethereum sont des DAO. Les programmes déposés sur la blockchain d'Ethereum (sauf s'ils sont trop simples) sont des DAO.

Quelques repères chronologiques



- **Janvier 2009** La monnaie cryptographique bitcoin est lancée par la mise en fonctionnement du réseau bitcoin. Son créateur se dénomme Satoshi Nakamoto, mais reste inconnu. Le réseau bitcoin est la première DAO importante.
- **Fin 2013** Un jeune Russo-Canadien, Vitalik Buterin, conçoit le projet Ethereum.
- **Janvier 2014** Vitalik Buterin annonce le projet Ethereum et commence à y travailler avec une petite équipe de développeurs.
- **Juillet 2014** La fondation Ethereum vend durant 42 jours des ethers avant même la mise en fonctionnement du réseau Ethereum. Dix-huit millions de dollars sont tirés de cette vente.
- **Juillet 2015** Une plateforme de test est rendue disponible et permet de se faire une idée de l'ordinateur-monde conçu par Vitalik Buterin, qui réside désormais en Suisse. Le 30 juillet, la blockchain d'Ethereum se met à fonctionner.
- **Janvier 2016** Onze banques, dont le Crédit Suisse et HSBC, entreprennent des essais avec une plateforme de test d'Ethereum. Des start-up dont l'activité tourne autour d'Ethereum naissent et lèvent des fonds.
- **Mars 2016** Les ethers en circulation valent 1 milliard de dollars (les bitcoins, eux, 10 milliards).
- **Mai 2016** Le programme intitulé The DAO, qui est une organisation autonome décentralisée sur la blockchain d'Ethereum, collecte des fonds pour aider les investissements liés à Ethereum. Il réussit à collecter plus de 160 millions de dollars.
- **Juin 2016** Le programme The DAO est victime d'une attaque, rendue possible par une erreur dans son programme. Une somme d'environ 50 millions de dollars est déplacée. Elle reste toutefois bloquée sur la blockchain, ce qui donne le temps de trouver une solution pour éviter que le vol devienne effectif.
- **Juillet 2016** L'annulation de certaines opérations de la blockchain d'Ethereum règle le problème de l'attaque de juin, mais donne lieu à la création d'une nouvelle version d'Ethereum du fait d'un désaccord entre utilisateurs. La leçon est sévère : il faut éviter que de trop fortes sommes soient déposées dans un seul programme de la blockchain Ethereum et, surtout, il faut utiliser des méthodes rigoureuses de développement pour éviter les bugs. Le cours de l'ether n'est que peu affecté par cette attaque qui n'a pas concerné directement l'ordinateur-monde Ethereum, mais seulement une DAO construite (maladroitement !) sur lui.

Selon le chercheur et développeur Travis Patron, « l'une des caractéristiques fondamentales de la société du XXIe siècle est que le rôle de l'employé est tenu par des machines aussi bien que par des humains. Avec le bitcoin, on a l'un des premiers exemples de ce type de fonctionnement. Les mineurs du réseau bitcoin sont des employés, analogues aux humains des entreprises traditionnelles. Ethereum porte cette idée plus loin. Le rôle du client, actuellement réservé aux humains, pourra tout aussi bien être tenu par des machines... Ethereum facilitera une économie de dispositifs interconnectés où les machines transmettent de l'argent et des données plus efficacement que ne le font les humains. Les entreprises qui négligeront ces possibilités le paieront cher, car elles n'utiliseront pas ces nouveaux systèmes de communication et d'action qui simplifient le monde ancien en éliminant la médiation de tiers inutiles... »

sans quasiment aucun coût d'un point du globe à un autre. Un bitcoin (le mot désigne à la fois le réseau et l'unité monétaire associée) vaut aujourd'hui environ 600 euros et la totalité des bitcoins atteint 10 milliards d'euros. La fiabilité de l'ordinateur virtuel du bitcoin, attestée par bientôt huit ans de bon fonctionnement, explique la confiance que les utilisateurs ont dans cette monnaie et en cette organisation autonome décentralisée. En détenant l'historique de toutes les transactions, la blockchain du bitcoin permet de connaître le contenu de chaque compte. Des opérations un peu plus complexes que les simples transactions sont permises pour cette DAO, mais sa capacité est réduite à des séries finies de transactions.

Le réseau des bitcoins est bien une DAO dont la blockchain est recopiée environ 6 000 fois (en septembre 2016) sur toute la Terre. Pour le détruire, il faudrait réussir à interrompre le réseau partout à la fois. Ce n'est pas impossible, mais très improbable.

Cette autonomie de la DAO du bitcoin a réussi (contre toute attente) à émettre une monnaie que personne ne contrôle et qui, du fait des diverses protections présentes dans ses mécanismes, a maintenant convaincu des millions d'utilisateurs. C'est une aventure fantastique, même si quelques inquiétudes et difficultés persistent !

Ethereum, un outil général

Le premier projet d'envergure mis en place pour reprendre et généraliser l'idée de l'ordinateur à chaînes de blocs du bitcoin se nomme Ethereum. C'est lui-même une DAO comme le réseau bitcoin, mais c'est surtout un outil qui permet de créer facilement de nouvelles DAO.

Ethereum a été annoncé le 25 janvier 2014 par Vitalik Buterin. Né à Moscou en 1994, ce surdoué de l'informatique a abandonné ses études à l'âge de 20 ans pour participer à l'effervescence résultant des premiers succès du bitcoin et des entreprises qui naissaient dans son sillage. Il est l'un des acteurs principaux de cette révolution qui complète et amplifie celle des monnaies cryptographiques.

L'idée d'Ethereum est de faire fonctionner un ordinateur à blockchain comme celui du bitcoin, mais sans en limiter les opérations de base et en autorisant donc d'y exécuter des programmes aussi généraux que possible, écrits dans un langage de programmation qualifié de Turing-complet (permettant de calculer toute fonction calculable par algorithme), ce qui permet de créer aisément de nouvelles DAO. Non seulement la blockchain reçoit et accumule des transactions pour la monnaie nommée ether dont elle assure la gestion des comptes, mais elle reçoit aussi des programmes de toutes sortes (appelés parfois contrats-intelligents ou smart-contracts, termes que nous éviterons, car il ne s'agit en rien de contrats au sens juridique) qui, une fois déposés sur la blockchain, y resteront toujours.

L'ether, dont nous verrons qu'il joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de la blockchain Ethereum, valait en septembre 2016 une douzaine d'euros, ce qui donne un total d'environ 1 milliard d'euros en circulation sous la forme d'ethers. C'est la seconde monnaie cryptographique en importance derrière le bitcoin. Si l'ether se révèle aussi robuste que le bitcoin, il pourrait à terme le rattraper ou même le supplanter. Donnons un exemple de DAO construite sur la blockchain d'Ethereum.

Une loterie de fête foraine est un mécanisme simple qui reçoit de l'argent des joueurs et qui, après un tirage au hasard en faisant tourner la roue, prend l'argent des perdants et redistribue de l'argent aux gagnants, s'il y en a. Tout se déroule en fonction de règles fixées à l'avance.

Les opérations consistant à recevoir de l'argent, à effectuer un tirage au hasard, à redistribuer certaines sommes aux gagnants, sont parfaitement automatisables. Il leur correspond un programme qu'on peut déposer sur la blockchain d'Ethereum et qui s'exécutera automatiquement quand des joueurs se présenteront. On peut même prévoir que celui qui crée le programme prélève une partie de l'argent misé. Cette commission, par exemple de 1 %, sera versée automatiquement sur un compte particulier dont seul le créateur du programme détiendra les clés permettant d'en profiter. Les avantages d'une telle organisation autonome décentralisée de type loterie sur la loterie classique à roue sont nombreux :

– pas besoin d'être au même endroit que la roue de la loterie pour jouer. Quiconque a accès au réseau pair à pair d'Ethereum peut miser, et ce réseau est accessible partout dans le monde grâce à Internet ;

– tout joueur peut connaître le programme qui simule la loterie, car ce qui est présent sur la blockchain est public. Il peut donc vérifier que le tirage au sort est équitable et que le calcul de la redistribution de l'argent misé est conforme à ce qui est annoncé. Pas besoin donc de faire confiance à l'organisateur, qui ne peut rien cacher et qui ne contrôle pas l'ensemble des machines faisant fonctionner le programme de loterie sur lequel il n'a aucun pouvoir, une fois ce programme déposé ;

Les qualités d'une organisation autonome décentralisée : transparence, sûreté et vérifiabilité

– après coup, tout le monde voit tous les déplacements d'argent qui ont été effectués, dont les traces resteront toujours présentes sur la blockchain, permettant l'analyse après coup de tout ce que fait la loterie ;

– autre avantage d'une loterie Ethereum, on est certain qu'une fois en marche l'organisation initiale, celui qui l'a programmée ne la modifiera pas et n'interrompra pas son fonctionnement. En particulier, garder les sommes misées et empêcher la distribution des gains aux gagnants est impossible. Pas de filou qui part avec la caisse, comme cela se pratique parfois pour les sites internet de jeu… ou dans la vraie vie.

Voici donc les qualités d'une organisation autonome décentralisée de type loterie :

1) transparence : tout est public ;

2) sûreté absolue : l'ordinateur qui organise les tirages n'est pas une machine isolée aux mains d'un inconnu, mais le réseau composé de centaines de machines qui se contrôlent mutuellement et se suppléent en cas de panne ;

3) possibilité d'auditer et de vérifier l'équité et la correction du fonctionnement dont tout le passé subsiste indéfiniment.

Le mode de fonctionnement de l'ordinateur-monde crée ainsi de la confiance, même entre partenaires qui ne se sont jamais rencontrés, et cela sans le contrôle d'aucune autorité centrale et sans avoir à faire appel à un tiers de confiance. Le stockage multiple de la blockchain rassure les acteurs, même éloignés. Ils peuvent se faire confiance car leurs échanges sont publics, surveillés, ineffaçables et suivent des règles inamovibles, qui s'appliquent sans exception.

Une multitude d'applications où de l'argent circule entre les acteurs sans recours à un tiers de confiance deviennent envisageables. Des jeux bien plus complexes qu'une loterie ont ainsi été déposés sur la blockchain d'Ethereum. On a aussi créé des systèmes gérant des outils financiers et des engagements divers. Bien évidemment, à part l'ether, d'autres monnaies cryptographiques fondées sur Ethereum ont été créées. L'option offerte aux programmes d'aller rechercher des informations sur Internet et de faire dépendre leur comportement de ce qu'ils y trouvent permet d'organiser des paris sportifs ou de toute nature. Sans surprise encore, des systèmes de vote parfaitement contrôlables et fiables ont été programmés et on a même envisagé d'organiser les élections en Ukraine avec ce programme.

Résistance aux attaques

Un autre type d'applications en cours de développement permettrait de gérer des serrures connectées au réseau par le biais d'un programme sur la blockchain Ethereum. Une fois la serrure installée à l'entrée de l'appartement que vous proposez à la location, tout se fera automatiquement sans que vous ayez à intervenir. Le locataire intéressé paiera par exemple un mois de location, et obtiendra en échange un code lui permettant, pendant la période concernée, d'ouvrir la serrure de l'appartement. Le code cessera d'être actif à l'issue de ce mois. Le

paiement de la location, le transfert vers votre compte de l'argent reçu, la détermination du code pour l'ouverture de la porte, sa mise en fonctionnement pendant un mois, tout cela sera géré automatiquement par le programme déposé sur la blockchain de l'ordinateur-monde. Personne ne pourra tricher avec ses engagements, ni le propriétaire ni le locataire. (Pour d'autres applications, voir http://dapps.ethercasts.com.)

Si l'utilisation des programmes sur la blockchain n'exigeait aucune contrepartie, on pourrait y faire fonctionner un programme qui tourne indéfiniment et consomme la puissance des ordinateurs du réseau. Sans moyen de freiner cette consommation de puissance, on arriverait à saturation et il serait facile de mettre en panne le réseau tout entier par l'introduction délibérée de programmes exécutant des calculs excessivement gourmands en puissance qu'on ferait fonctionner sans retenue – une attaque par « déni de service ». C'est pourquoi a été prévu un mécanisme qui interdit cela. Lorsqu'on demande à utiliser un programme déposé sur la blockchain, il faut associer à cette demande une certaine somme, très faible, mais cruciale pour le bon fonctionnement de l'ensemble du système.

Ces sommes dépensées par les utilisateurs d'un programme récompensent des membres du réseau, les nœuds principaux ou « mineurs », qui organisent l'évolution et le contrôle de la blockchain. Les autres utilisateurs se contentent de profiter de l'ordinateur-monde sans participer à son contrôle. Les commissions empêchent les programmes trop gourmands en puissance de tout faire s'effondrer, encouragent les programmes économes en calcul, interdisent les attaques par déni de service et incitent à participer à la surveillance de la blockchain et donc à l'exécution commune de tous les programmes qu'elle porte.

Ajoutons que les mineurs fixent un prix pour les opérations qu'ils exécutent sur la blockchain et si le prix que propose un utilisateur simple de programme est trop faible, les opérations de ce programme attendent. L'utilisateur d'un programme doit proposer une commission raisonnable pour que sa

Bitcoin et Ethereum

Le réseau pair à pair du bitcoin, qui a donné naissance à la monnaie bitcoin, a quelques défauts que le réseau Ethereum, dont est issue la monnaie ether, a tenté de corriger. Voici quelques points de comparaison.

– Le nombre total de bitcoins qui seront émis est 21 millions, et leur émission va en décroissant : aujourd'hui, 12,5 bitcoins sont émis toutes les 10 minutes. Les ethers sont émis à raison de 5 toutes les 12 secondes, et ce rythme restera inchangé. Le nombre d'ethers en circulation continuera donc de croître indéfiniment, mais le nombre d'ethers émis par an sera de plus en plus faible comparé au nombre d'éthers déjà en circulation. La pression d'inflation créée par les nouvelles émissions tendra donc vers zéro, comme pour le bitcoin.

– L'ordinateur-monde du bitcoin ne peut qu'effectuer des transactions entre comptes : sa blockchain est une liste ordonnée de transactions. L'ordinateur-monde d'Ethereum effectue des opérations plus complexes. Sa blockchain contient des transactions et des programmes qui sont exécutés sans que personne ne puisse en prendre le contrôle ou les arrêter. Cela permet donc facilement la création d'organisations autonomes décentralisées (DAO), outil de base de la création de confiance entre entités indépendantes.

– La taille des pages de la blockchain du bitcoin est limitée et exige un accord entre les mineurs pour évoluer, accord introuvable aujourd'hui. La taille des pages de la blockchain Ethereum n'est pas bornée.

– Le nombre de transactions par seconde que peut traiter le réseau bitcoin est d'environ 5. Pour Ethereum, c'est environ trois fois plus.

– Le coût d'une transaction entre comptes bitcoin est en principe gratuit, sauf qu'il faut accepter de payer une commission directement liée à la taille de la transaction pour qu'elle soit validée (cette obligation récente résulte du problème de la taille bornée des pages de la blockchain). Le coût d'une transaction pour l'ether dépend de sa complexité et de l'utilisation qu'elle fait des ressources des machines exécutant les programmes.

– La valeur des bitcoins en circulation est aujourd'hui (en septembre 2016) dix fois supérieure à celle des ethers.

– Les équipes travaillant autour du bitcoin sont sensiblement plus nombreuses que celles travaillant pour l'ether.

– Le procédé d'incitation à participer à la surveillance de la blockchain du bitcoin, appelé « preuve de travail », a conduit au développement de puces spécialisées (ASIC) et à une compétition, jugée absurde, provoquant une dépense électrique considérable et une concentration des mineurs aujourd'hui majoritairement en Chine. Le procédé équivalent pour Ethereum ne permet pas, semble-t-il, le développement de puces spécialisées et évite donc plusieurs des inconvénients du bitcoin.



© Fat Jackey ; Anastasiia Bakai/shutterstock.com

demande soit prise en compte. Un marché s'établit entre les mineurs et les utilisateurs. Le système, subtil, est fondé sur des idées économiques qui y jouent un rôle régulateur. Ces constructions informatiques modernes que sont les ordinateurs à blockchain ont, en leur cœur même, des unités de valeur économique qu'ils manipulent et sans lesquelles ils ne pourraient pas exister. Il faut maîtriser une forme d'« économie numérique fondamentale » pour concevoir les ordinateurs à blockchain et cela implique en particulier que les programmes déposés sur la blockchain constituent eux-mêmes des acteurs économiques.

Limites et dangers divers

Tout ce que nous avons dit est très réjouissant et semble parfait… en théorie. La délicatesse et la fragilité de ces constructions, on s'en doute, créent des risques et des difficultés. Cette informatique du futur est dans une phase expérimentale qui n'exclut pas les accidents, voire les catastrophes.

Citons six points délicats pour lesquels des progrès sont à faire avant d'envisager une utilisation à grande échelle des ordinateurs à blockchain :

– l'accroissement de la taille de la blockchain ne doit pas être sans limite, de même que la quantité de calcul exécutée par les mineurs d'un ordinateur à blockchain. On espère profiter de l'augmentation de la puissance des dispositifs informatiques, qui, selon la loi de Moore, double tous les deux ans. Cependant, cela ne permet pas tout, d'autant que la loi de Moore s'essouffle. Le trop grand succès d'un ordinateur-monde provoquerait un problème d'encombrement, voire le paralyserait ;

– les algorithmes cryptographiques utilisés pour assurer l'intégrité de la blockchain, la signature des transactions et le bon fonctionnement d'un réseau pair à pair ne sont pas sûrs à 100 %. L'exploitation d'une faille dans l'un d'eux pourrait tout démolir, d'où le soin particulier qui doit présider à leur choix et la nécessité de prévoir des procédures efficaces de substitution d'un algorithme par un autre en cas de faiblesse identifiée ;

– les programmes, même s'ils sont publics, ne sont pas nécessairement sans erreurs. Leurs bugs peuvent entraîner de graves dysfonctionnements, voire autoriser un pirate ayant repéré l'un d'eux à s'emparer de l'argent stocké dans le compte d'une DAO.

C'est ce qui s'est produit le 17 juin 2016, quand l'exploitation d'une erreur dans le programme d'une DAO de la blockchain d'Ethereum a permis à un programmeur malin (resté anonyme) de s'emparer temporairement de l'équivalent de 50 millions d'euros. Heureusement, le pirate informatique n'a pas pu les faire sortir de la blockchain et en profiter. Une opération appelée *hard fork* a permis de rendre l'argent déplacé à ceux à qui il appartenait, et tout est rentré dans l'ordre le 9 juillet, à la nuance près que des utilisateurs insatisfaits de la méthode de traitement du problème ont donné naissance à une version concurrente d'Ethereum. La leçon de cette catastrophe évitée de justesse est que les programmes pour les ordinateurs à blockchain doivent être écrits avec un soin extrême, sans doute en utilisant les méthodes mises en œuvre dans l'industrie aéronautique et les systèmes embarqués ;

– la gouvernance d'un système tel qu'Ethereum est délicate. En théorie, il n'y en a pas besoin, et seules certaines évolutions majeures du système sont effectuées à la suite du vote des mineurs qui détiennent collectivement une forme de pouvoir « démocratique » sur le système. Cependant, en cas d'urgence, une réaction rapide est parfois indispensable. Une réflexion approfondie doit être menée pour résoudre ce dilemme entre automaticité du système, utile à la création de la confiance, et réactivité, essentielle dans certaines situations ;

– rien n'empêche une DAO d'avoir été conçue pour exploiter ses utilisateurs au bénéfice de son créateur. Il faut donc pouvoir exercer un certain contrôle sur les DAO créées. Comment l'organiser sans annuler les bénéfices des principes fondateurs des DAO ?

– dernier point : le statut légal et juridique des DAO est à concevoir et définir précisément. Cela ne sera pas simple.

Expérimentale aujourd'hui, cette nouvelle technologie des ordinateurs-mondes nous réserve toutes sortes de surprises ! ■

■ L'AUTEUR



J.-P. DELAHAYE est professeur émérite à l'université de Lille et chercheur au Centre de recherche en informatique, signal et automatique de Lille (CRISTAL).

■ BIBLIOGRAPHIE

Le projet Ethereum : https://www.ethereum.org https://www.ethereum-france.com

Understanding Ethereum, *CoinDesk*, 2016 : http://bit.ly/2cTEHMK.

J.-P. Delahaye, **Les blockchains, clefs d'un nouveau monde,** *Pour la Science*, n° 449, pp. 80-85, mars 2015 ; **Bitcoin, la cryptomonnaie,** *Pour la Science*, n° 434, pp. 80-85, décembre 2013.

A. Kosba *et al.*, **Hawk : The blockchain model of cryptography and privacy-preserving smart contracts,** 2015 (https:// eprint.iacr.org/2015/675.pdf).



SCIENCE & FICTION

Interstellar : plongée dans le tesseract

Dans le film de Christopher Nolan, les tableaux noirs cachent plusieurs éléments de la physique théorique d'aujourd'hui. Décryptage.

Roland LEHOUCQ et Jean-Sébastien STEYER

En pleine catastrophe écologique majeure, la Terre se meurt. À court de ressources, l'humanité est à l'agonie. Un groupe de scientifiques reclus cherche une solution et propulse une petite équipe dans l'espace en quête d'une nouvelle Terre. Après un long voyage, le héros finit sa course dans un trou noir pour nous apprendre que, finalement, seul l'amour transcende l'espace et le temps.

L'accroche du film *Interstellar* (Christopher Nolan 2014), héritier revendiqué de *2001, l'Odyssée de l'espace*, est certes un peu faible. Mais cette œuvre n'en a pas moins un intérêt pédagogique, tant la science y est présente et tant la volonté du réalisateur de bien faire est incontestable. Christopher Nolan s'est d'ailleurs attaché les conseils du physicien américain Kip Thorne, spécialiste de la théorie de la relativité générale et qui a beaucoup travaillé sur le concept de trou de ver.

Dans le film, le professeur Brand tente de bâtir une théorie capable de rendre compte simultanément de toutes les interactions fondamentales – la gravitation et les interactions à l'échelle microscopique. Le professeur explique que la mise au point de cette « théorie du tout » pourrait sauver l'humanité. Outre la naïveté d'une telle prétention, il est intéressant de se demander si les équations fugitivement montrées sur les immenses tableaux noirs de son bureau ont la moindre signification pour un physicien.

Sur le premier tableau *(page ci-contre, à gauche)*, un dessin représente notre Univers comme une surface ou « brane » *(our brane 0)* prise en sandwich entre deux autres *(confining brane 1, confining brane 2)*, décalées par rapport à la nôtre dans une dimension perpendiculaire. Clairement, le professeur Brand construit sa théorie dans un superespace – le *bulk* – ayant plus de dimensions que nous n'en percevons.



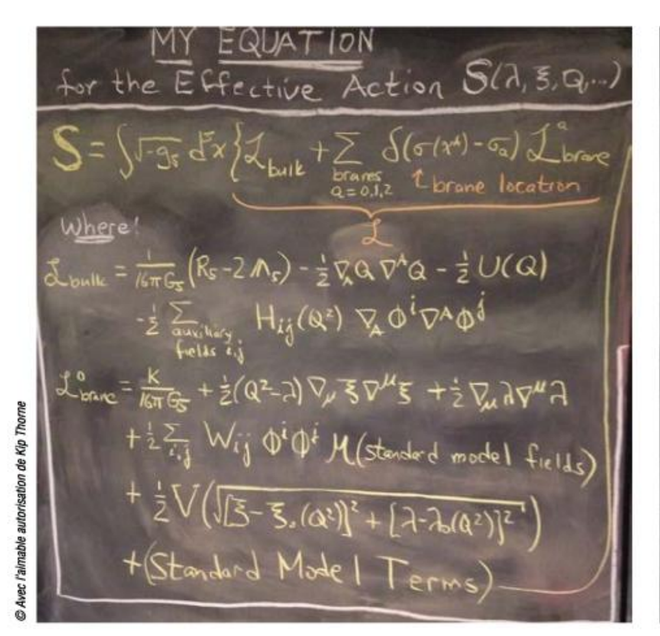
Coll. Christophel © 2013 Warner Bros Entertainment Inc / Paramount Pictures Corporation

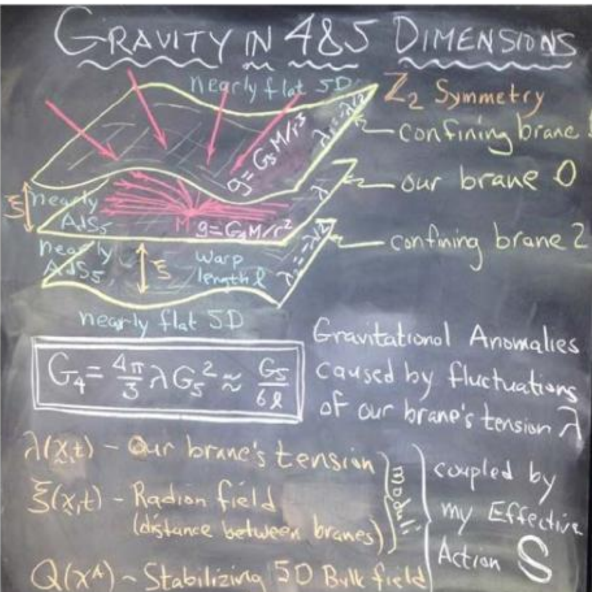
LE FILM *INTERSTELLAR* entraîne le spectateur à travers des trous de ver et sur des exoplanètes tout en essayant de coller le plus possible à la rigueur scientifique.

En 1999, les physiciens américains Lisa Randall et Raman Sundrum proposèrent justement un modèle selon lequel notre univers n'est qu'un sous-ensemble d'une structure ayant davantage de dimensions. Ce *bulk* y est décrit par un espace à cinq dimensions qualifié d'anti de Sitter (noté AdS_5 sur le tableau). La motivation des deux physiciens était d'expliquer la faiblesse de la gravitation vis-à-vis des autres interactions à l'échelle microscopique : ainsi, l'attraction gravitationnelle entre le proton et l'électron d'un atome d'hydrogène est 10^{39} fois plus faible que la force électrique qui les lie.

Imaginons alors que notre univers tridimensionnel soit plongé dans un espace doté d'une dimension spatiale supplémentaire et que toutes les interactions restent confinées dans les trois dimensions usuelles, sauf la gravité. Comme elle peut s'étendre dans toutes les dimensions, la gravité semblerait alors subir des « fuites », qui se traduiraient par son apparente faiblesse dans notre espace tridimensionnel.

L'intimidante formule du second tableau confirme cette interprétation. Elle exprime l'« action effective » de la théorie du professeur





LES TABLEAUX NOIRS DU PROFESSEUR BRAND dans le film *Interstellar* sont couverts de formules de physique théorique, où s'entremêlent de façon relativement fidèle à la science les concepts de dimensions supplémentaires et ceux de la physique quantique.

Brand. En physique, l'« action » est une grandeur ayant pour dimension le produit d'une énergie par un temps. Son importance est due à un principe très général, le principe de moindre action : le trajet effectivement suivi par un objet entre deux points donnés est celui qui conduit à un extremum (maximum ou minimum) de l'action. Ainsi, en mécanique, au lieu de penser la trajectoire à partir de forces, on l'imagine comme la courbe qui optimise l'action. Ce principe de moindre action est simple, puissant et général, non seulement en mécanique classique, où il est strictement équivalent aux lois de Newton, mais aussi en électromagnétisme et en mécanique quantique ou relativiste. Sa généralisation a été si fructueuse qu'elle fonde toute la physique théorique moderne.

Les termes g_5 et d^5x présents dans l'équation de Brand indiquent que sa théorie est bien construite à cinq dimensions : une de temps et quatre d'espace. Le problème est qu'il a été montré que le « sandwich AdS_5 » est instable, car les deux branes qui confinent la nôtre subissent une compression. Dans son équation, Brand tente donc d'écrire une action effective qui pourrait résoudre ce problème : elle contient des termes associés à chaque brane (numérotée 0, 1 ou 2) et un terme associé au *bulk* censé stabiliser l'ensemble. La quête du professeur, l'unification de la relativité générale et de la mécanique quantique, n'est toujours pas achevée aujourd'hui. Diverses approches telles que la gravité quantique à boucles, la théorie des cordes ou la géométrie non commutative font l'objet d'intenses recherches.

Interstellar aborde d'une autre façon, plus visuelle, la question des dimensions spatiales supplémentaires. Vers la fin du film, Cooper, l'un des astronautes, pénètre dans le trou noir Gargantua qui est au cœur de l'intrigue. Il se retrouve alors dans un espace-temps étrange, le « tesseract ». En géométrie, le tesseract est un objet quadridimensionnel qui est au cube ce que le cube est au carré. De même que la surface d'un cube est constituée de six faces carrées, l'hypersurface délimitant un tesseract est constituée de huit cellules cubiques.

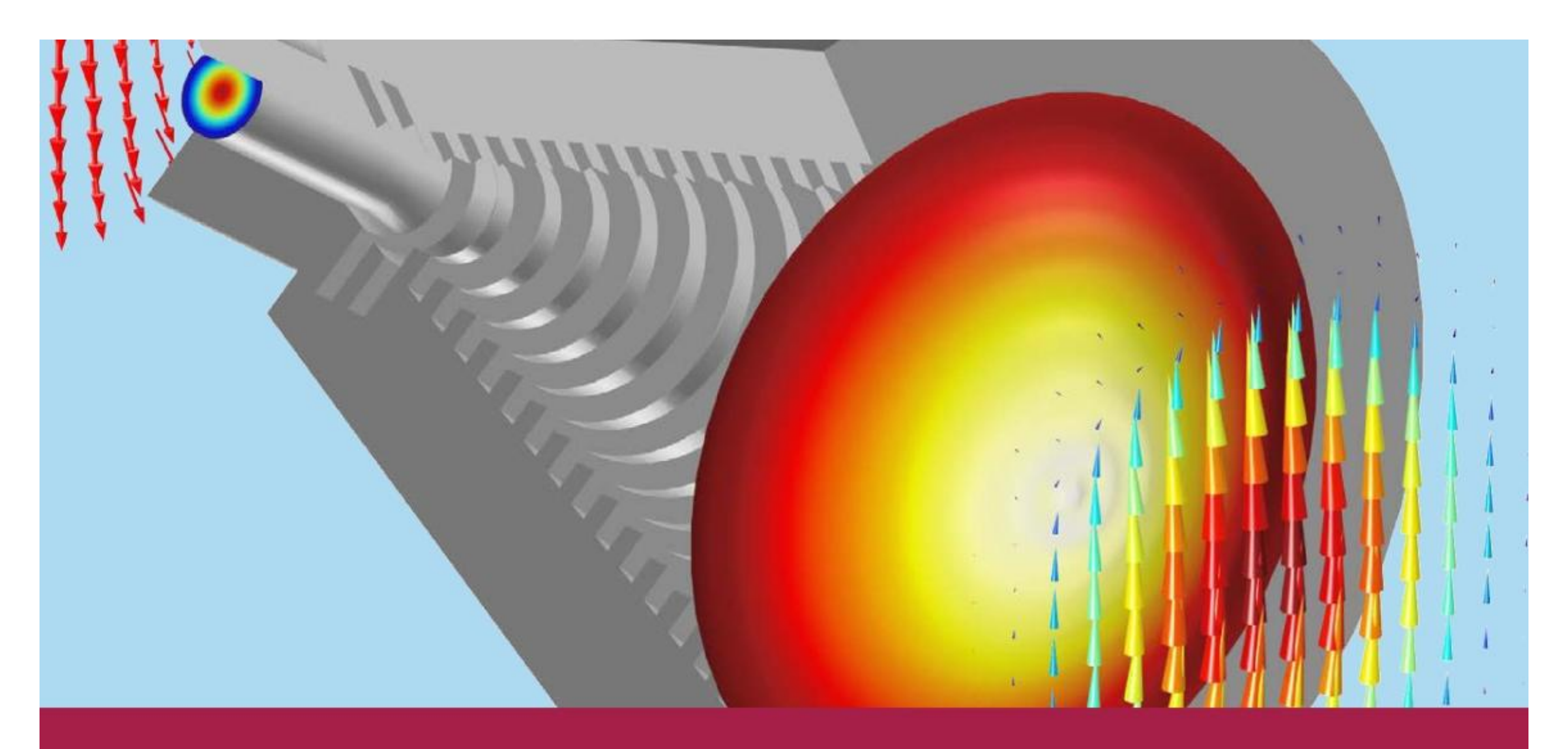
Voir les dimensions supplémentaires

Dans le film, cette structure géométrique permet à Cooper de passer de la singularité centrale du trou noir au *bulk* à cinq dimensions. Il se retrouve alors hors de notre brane et, pour lui, le temps devient l'analogue d'une dimension spatiale. C'est pour cela qu'une fois dans le tesseract, Cooper voit la chambre de sa fille Murph, la future adjointe du professeur Brand, multipliée à l'infini mais avec des temporalités différentes. Il est alors capable de communiquer avec elle à travers le temps au moyen de signaux gravitationnels, fournissant les données dont elle a besoin pour résoudre l'équation du professeur Brand.

Par ses propriétés fascinantes, le tesseract apparaît dans bien d'autres œuvres. Ainsi, dans le film *Cube 2 : Hypercube*, huit personnages sont piégés dans un tesseract qui apparaît comme un réseau de cubes connectés dont certains altèrent le déroulement du temps. Dès 1941 et sa nouvelle *La Maison biscornue*, Robert Heinlein décrivait une maison construite selon le patron tridimensionnel d'un tesseract. C'est ce même patron que Salvador Dalí utilisa pour sa peinture de 1954 *Crucifixion (Corpus Hypercubus)* suggérant que, tout comme le tesseract existe dans un espace quadridimensionnel inaccessible à l'esprit humain, Dieu pourrait exister dans une dimension qui nous est incompréhensible.

La compréhension fine de la plupart des phénomènes décrits dans *Interstellar* requiert des connaissances en relativité générale, en mécanique quantique et une touche de théorie des cordes. Le résultat est un film à la fois intéressant et intrigant, qui marie histoire forte et ambition scientifique. *Interstellar* reste une œuvre de science-fiction où liberté artistique et extrapolation scientifique font partie du jeu. Mais en invitant les spectateurs à s'interroger sur la nature de l'espace et du temps, il a une vertu pédagogique et se situe pleinement dans ce que, en 1909, Maurice Renard nommait le merveilleux scientifique, c'est-à-dire « l'aventure d'une science poussée jusqu'à la merveille ou d'une merveille envisagée scientifiquement ». ■

***Roland LEHOUCQ** est astrophysicien au CEA, à Saclay. **Jean-Sébastien STEYER** est paléontologue au CNRS-MNHN, à Paris.*



LA MULTIPHYSIQUE POUR TOUS

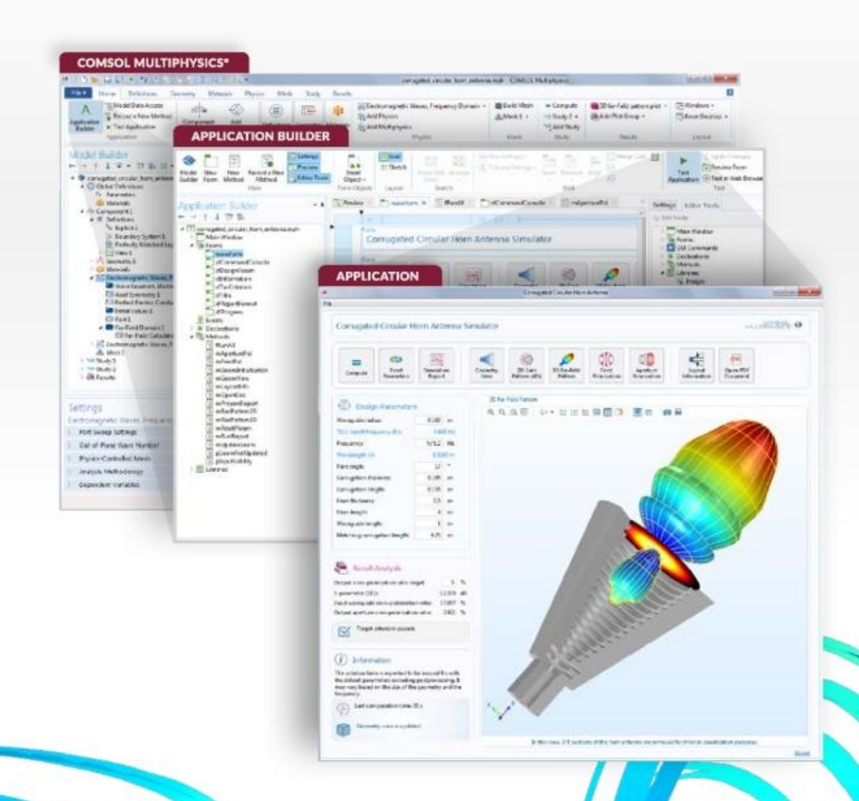
L'évolution des outils de simulation numérique vient de franchir un cap majeur.

Des applis spécialisées sont désormais développées par les spécialistes en simulation avec l'application Builder de COMSOL Multiphysics®.

Une installation locale de COMSOL Server™, permet de diffuser les applis dans votre organisme et dans le monde entier.

Faites bénéficier à plein votre organisme de la puissance de l'outil numérique.

comsol.fr/application-builder





IDÉES DE PHYSIQUE

La punaise d'eau remonte la pente

Des petits objets qui flottent à la surface d'un liquide s'attirent ou se repoussent selon la façon dont ils déforment cette surface.

Jean-Michel COURTY et Édouard KIERLIK

Certains insectes tels que les gerris, un genre de punaises, marchent sur l'eau grâce à leurs pattes aux extrémités hydrophobes. Cet effet s'explique bien sachant que l'eau, comme les autres liquides, a une tension superficielle : sa surface est comparable à une sorte de trampoline tendu.

Mais comment ces mêmes insectes réussissent-ils à remonter la pente formée par la surface de l'eau à proximité immédiate du bord ou des végétaux qui flottent ? La tension de surface est ici aussi une clé de l'explication, mais il faut oublier l'image du trampoline et se plonger dans les effets de flottabilité. Nous comprendrons au passage pourquoi les céréales qui surnagent à la surface d'un bol de lait s'agglomèrent *(voir l'illustration ci-contre)*.

Des ménisques concaves ou convexes

Si les navires flottent, c'est grâce à la poussée d'Archimède qui est égale, en intensité, au poids du volume d'eau déplacé. Mais qu'en est-il des petits objets ou animaux ? À ces échelles, les effets de la tension superficielle ne sont plus négligeables. Chacun peut constater qu'à proximité d'un objet flottant, la surface de l'eau forme un ménisque, orienté vers le haut (concave) ou vers le bas (convexe). Les forces de tension superficielle s'exercent tout le long de la ligne de contact entre l'objet et la surface de l'eau, tandis que la poussée d'Archimède, due à la pression hydrostatique, est liée à la partie immergée de l'objet.

Comment déterminer la résultante des forces de tension superficielle ? Un raisonnement astucieux conduit à un résultat particulièrement simple. Prenons deux récipients identiques A et B, l'un (A) rempli d'eau, l'autre (B) où l'on a placé un objet flottant tout en conservant la même hauteur d'eau (ce qui nécessite d'enlever ou d'ajouter au récipient B une quantité égale au volume d'eau déplacé par l'objet flottant).

En vertu des lois de l'hydrostatique, la force exercée sur le fond du récipient est la même dans les deux cas, et est égale au poids de l'eau du récipient A. Cette force étant la même dans B, on en déduit que le poids de l'objet est égal au poids du volume d'eau enlevé ou ajouté au récipient, volume lui-même égal à celui que l'objet a déplacé.



LES CÉRÉALES QUI FLOTTENT à la surface d'un bol de lait tendent à se grouper. Cet « effet Cheerios » est le résultat des déformations de la surface du liquide créées par les objets flottants.

Dessins de Bruno Vacaro

Ce volume déplacé a deux composantes. L'une correspond au volume d'eau dont le poids est égal à la poussée hydrostatique s'exerçant sur la partie immergée de l'objet : il s'agit de la colonne d'eau qui s'appuie sur la ligne de contact et s'étend jusqu'au niveau moyen de l'eau *(voir la figure page suivante, en haut)*. L'autre composante est liée à l'effet de la tension superficielle. Si ce ménisque est convexe, c'est que l'objet enfonce la surface de l'eau. Dans ce cas, l'objet déplace plus d'eau que le volume défini ci-dessus. Le déplacement de ce volume supplémentaire engendre une force orientée vers le haut, qui s'ajoute à la poussée d'Archimède : c'est la résultante des forces de tension superficielle.

C'est elle qui explique que des objets plus denses que l'eau flottent parfois. Ainsi, en appuyant sur la surface, les frêles pattes du gerris, recouvertes de poils hydrophobes, déplacent une quantité d'eau dont le poids est égal à celui de l'insecte tout entier.

En revanche, quand le ménisque formé par l'objet flottant est concave, le volume d'eau déplacé par ce dernier est inférieur au volume de la partie immergée. La résultante des forces de tension de surface est alors orientée vers le bas.

Qu'en est-il dans le cas de deux objets flottants proches ? La déformation de la surface de l'eau due à ces objets crée entre eux une force latérale *(voir la figure page suivante, en haut)*. Grossièrement, on peut distinguer deux effets. Le premier est, pour l'essentiel, gravitationnel : comme sur un trampoline, si l'on met en présence deux objets qui enfoncent la surface de l'eau (ménisques convexes),

LES TYPES DE MÉNISQUES (concave ou convexe) formés par deux objets qui flottent déterminent s'il y a attraction ou répulsion entre eux. Si les deux ménisques sont de même type, il y a attraction. S'ils sont de types différents, il y a répulsion.

Par ailleurs, on a ici représenté, pour la boule orange de gauche, le volume d'eau déplacé dont le poids correspond à la poussée d'Archimède *(volume délimité par le pointillé)* et le volume d'eau déplacé dont le poids correspond à la résultante des forces de tension superficielle *(volume coloré en vert)*.

Ménisque concave
Ménisque convexe
Attraction
Attraction
Répulsion
Attraction

chacun se rapproche de l'autre en glissant vers le bas le long de la pente créée par l'autre.

De façon surprenante, le même phénomène se produit lorsque les objets forment des ménisques concaves. Dans ce cas, puisque la tension de surface tire les objets vers le bas, ce sont forcément des objets moins denses que l'eau et ils sont plus enfoncés qu'en l'absence de tension superficielle. Leur tendance naturelle à flotter étant frustrée par ces forces superficielles, ils profitent, en se rapprochant, de la pente créée par l'autre pour s'élever davantage.

Et si l'on met côte à côte un objet qui enfonce l'eau et un autre qui la soulève ? Le premier va descendre la pente créée par le second, lequel va remonter la pente créée par le premier. Autrement dit, chacun s'éloigne de l'autre : on a alors une répulsion.

Le second effet est davantage lié à la capillarité. Le rapprochement des deux objets modifie le niveau de l'eau. Par exemple, avec deux ménisques concaves, le niveau entre les deux objets va s'élever. Dans le pont capillaire ainsi créé, la pression hydrostatique est plus faible que dans le liquide situé plus bas, où a lieu l'essentiel du contact entre l'eau et les deux objets. Le pont capillaire attire donc ces objets l'un vers l'autre.

Par ailleurs, comme la ligne de contact entre l'objet et la surface change, les forces de tension superficielle sont aussi modifiées. Le bilan précis est difficile à faire, mais on montre que lorsque deux ménisques de même type (soit concaves, soit convexes) s'approchent, la superficie de l'interface air-eau diminue, ce qui est énergétiquement favorable.

Qui se ressemble s'assemble

Ainsi, que l'effet soit gravitationnel ou capillaire, des objets formant des ménisques de même type s'attirent, tandis que si les ménisques sont de types contraires, ils se repoussent.

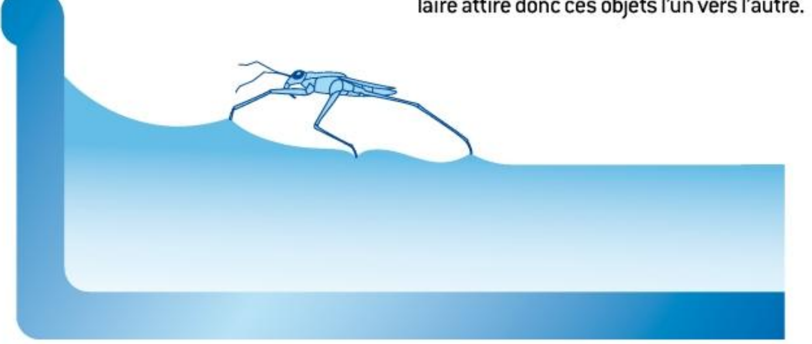
Un traitement plus détaillé de ce problème montre que l'effet gravitationnel domine uniquement lorsque la taille caractéristique des objets est bien inférieure à la longueur dite capillaire, longueur caractéristique de l'étendue des ménisques (2,7 millimètres pour l'eau). C'est le cas pour les petites bulles qui naissent et se groupent quand on verse une boisson. Mais pour des objets faisant quelques millimètres, comme les céréales, l'attraction observée est une combinaison des deux effets.

■ **LES AUTEURS**




Jean-Michel COURTY et Édouard KIERLIK sont professeurs de physique à l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris.

Ils remercient Arnaud Antkowiak de son aide pour cet article.
Leur blog : www.scilogs.fr/idees-de-physique.



POUR SE RAPPROCHER D'UN BORD, ce qui nécessite de remonter une pente, la punaise d'eau *Mesovelia* crée avec ses pattes, en tirant ou en poussant la surface, des ménisques. Par le jeu des forces d'attraction (entre deux ménisques de même type) et de répulsion (entre deux ménisques de types opposés), l'insecte est attiré sans effort supplémentaire vers le bord.

Ce que nous avons discuté a des conséquences inattendues pour la vie aquatique. Les ménisques qui se forment autour de tiges végétales ou de feuilles qui flottent sont en général concaves. Ils constituent un obstacle de taille pour un insecte qui marche sur l'eau. Non seulement ils apparaissent à l'échelle de l'insecte comme des pentes glissantes aussi grandes que lui, mais, en plus, ils ont un effet de répulsion puisque les ménisques créés par ses pattes sont convexes. Comment faire pour s'approcher ?

Le gerris peut sauter la distance nécessaire, mais pas la punaise d'eau *Mesovelia*. En revanche, les pattes de celle-ci ont des griffes rétractables et hydrophiles. L'insecte s'en sert sur chaque patte avant pour tirer vers le haut l'interface air-eau et créer ainsi un ménisque concave. Pour conserver son horizontalité et ne pas tourner, il applique une force à peu près équivalente sur ses pattes arrière, tandis qu'il prend appui en repoussant plus fortement la surface avec ses pattes du milieu *(voir l'illustration page précédente, en bas)*.

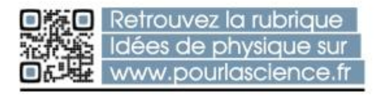
Ainsi, alors que l'insecte exerce des forces de l'ordre de quelques dizaines de micronewtons, soit une bonne dizaine de fois son poids, il reste à l'équilibre sur la surface. La punaise a entre-temps créé six ménisques : deux concaves à l'avant ainsi qu'à l'arrière, deux convexes au milieu. Il y a donc attraction entre le ménisque de la tige et celui des pattes avant, puis répulsion avec les pattes du milieu... Cependant, ces forces capillaires décroissent vite avec la distance à la tige, de sorte que c'est l'attraction qui domine. Ainsi, sans effort supplémentaire, notre insecte est entraîné vers le support recherché. ■

■ **BIBLIOGRAPHIE**

D. Vella et L. Mahadevan, **The Cheerios effect**, *American Journal of Physics*, vol. 73, pp. 817-825, 2005.

D. L. Hu et J. W. M. Bush, **Meniscus-climbing insects**, *Nature*, vol. 437, pp. 733-736, 2005.

J. B. Keller, **Surface tension force on a partly submerged body**, *Phys. Fluids*, vol. 10, pp. 3009-3010, 1998.

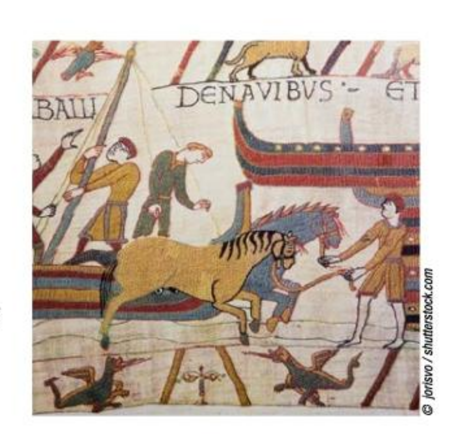


QUESTION AUX EXPERTS

Les Normands descendent-ils des Vikings ?

Très peu, répondent les gènes ! Contrairement aux croyances du folklore normand, les pirates scandinaves n'ont guère modifié le fond génétique de la population locale.

Vincent CARPENTIER



© jorisvo / shutterstock.com

En juin 2015, le généticien Turi King, de l'université de Leicester, et l'historien Richard Jones entreprennent de tester l'ADN des habitants de Valognes (Cotentin). Leur but ? Quantifier l'héritage génétique des colons scandinaves supposés s'être massivement installés dans cette partie de la Normandie où les toponymes nordiques sont particulièrement nombreux. Les données acquises sur le continent doivent ensuite être comparées à celles recueillies en Grande-Bretagne, où l'on sait avec certitude que se sont établis de nombreux colons d'Europe septentrionale.

Trois critères ont présidé à la constitution de l'échantillon : le port de l'un des patronymes d'origine nordique attestés dès le IXe siècle, tels Anquetil, Dutot, Équilbec, Gonfray, Ingouf, Lanfry, Osouf, Osmont, Quétel ou Tougis ; l'ascendance locale avérée des quatre grands-parents ; et l'appartenance au sexe masculin pour bénéficier à la fois d'un traceur génétique des lignées masculines grâce au chromosome Y et d'un traceur génétique des lignées féminines, grâce à l'ADN mitochondrial,.

Menée en partenariat avec l'université de Caen et autorisée par le ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ainsi que par l'ICO (*Information Commissioner's Office,* l'équivalent britannique de la CNIL), l'enquête suscite les réticences du Mouvement contre le racisme et pour l'amitié entre les peuples (MRAP), qui redoute son utilisation à des fins politiques.

Mais, au vu des résultats déroutants annoncés en 2016, les réticences tombent. En effet, en dépit des critères de sélection, le test ne révèle qu'une probabilité maximum de 59 % d'ascendance scandinave. En revanche, d'autres marqueurs font apparaître l'importance relative et très inattendue d'origines germaniques, balkaniques, nord-africaines, géorgiennes et arméniennes.

Peau et yeux clairs, mais…

Qu'en est-il vraiment de l'héritage génétique scandinave en Normandie ? Certes, la région compte parmi ses ressortissants bon nombre d'individus au teint et aux yeux clairs, qu'on a sans doute trop longtemps considérés comme d'évidents descendants des colons vikings, car les preuves manquent. Le test d'ADN mené dans le Nord Cotentin aura au moins montré que la génétique contredit elle aussi l'image d'Épinal véhiculée par le folklore normand.

S'il y a eu sans aucun doute possible des immigrants scandinaves en Normandie, leur génétique n'a guère bouleversé le substrat déjà fortement mélangé, depuis des millénaires, d'une population qui s'est sans cesse enrichie d'apports divers, celtiques, anglo-saxons et germaniques. Sans compter que la presqu'île du Cotentin est un petit Finistère, ouvert aux influences maritimes et donc à de nombreux échanges entre des populations éloignées, tandis que les Vikings avaient eux-mêmes, pour nombre d'entre eux, séjourné plus ou moins longtemps en Grande-Bretagne, voire plus loin encore, faisant souche et mêlant allégrement leurs gènes à ceux de leurs contemporains !

La conclusion qui émerge de ce test est donc qu'un fort brassage de populations a eu lieu en Normandie, plutôt que la colonisation massive que l'on croit pouvoir déduire de la carte des noms de lieux d'origine nordique recensés. C'est d'autant plus frappant que ce constat se manifeste dans le Nord Cotentin, où la densité de ces toponymes est particulièrement élevée. En somme, ces données génétiques recoupent parfaitement le silence relatif de l'archéologie normande en matière de Vikings. Faut-il s'en étonner ?

Non, car toutes les pièces du puzzle patiemment réunies depuis des décennies au sujet des Vikings de Normandie convergent vers une seule et même conclusion : celle de l'installation d'un petit nombre (peut-être 5 000 ou 6 000) d'hommes venus pour la plupart en célibataires après avoir bourlingué entre Manche et mer du Nord, pour s'établir en pays de Caux et en Basse-Seine, dans les estuaires bas-normands et au nord du Cotentin. Toujours près de la mer, où leurs talents de marins leur ont permis de s'inventer une nouvelle existence et de se fondre dans les populations locales. ■

Vincent CARPENTIER est archéologue à l'Inrap, en Normandie.

Tous les papiers se recyclent,
alors trions-les tous.

C'est aussi simple à faire qu'à lire.



SCIENCE & GASTRONOMIE

Consistances fibreuses

Pour inventer des aliments fibreux, comme le sont les viandes, d'innombrables possibilités s'offrent au cuisinier.

Hervé THIS



© Jean-Michel Thiriet



Le thème du cinquième *Concours international de cuisine note à note* est « Consistances fibreuses et acidités ». Dans ce concours, il s'agit d'élaborer des aliments à l'aide de composés purs : eau, cellulose, lipides, protéines, acides aminés, vitamines... Consistance fibreuse ? Précisons d'abord que les spécialistes des aliments distinguent les consistances des textures : la consistance découle de la structure physique d'un matériau, alors que sa texture est sa « consistance perçue ». Ainsi, le chocolat est fondant quand on le laisse fondre, et croquant quand on le croque.

Comment obtenir un aliment contenant des fibres ? Le papier, constitué de fibres de cellulose enchevêtrées, semble fragile, mais cela tient à sa faible épaisseur ; si les couches sont empilées ou si les fibres de cellulose occupent un volume plus épais, alors le matériau s'apparente au bois, très dur en raison de la résistance des fibres elles-mêmes et des nombreuses liaisons chimiques entre elles.

Dans les tissus, les fibres sont organisées : dans la mesure où il n'y a pas de liquide, ce matériau est très dur, mais de rigidité acceptable lorsque son épaisseur est faible.

Pour un aliment, structure plus massive, on peut utiliser soit des fibres autres que de petits bâtonnets rigides, soit un liquide où baigneront les fibres. Pour le premier cas, on peut imaginer des fibres creuses et emplies d'un liquide, telles les fibres musculaires des viandes ou des poissons : là, le tissu « collagénique » (fait de protéines nommées collagènes), qui rend les viandes dures, forme l'enveloppe de longs tuyaux de très petit diamètre, emplis de beaucoup d'eau et de protéines.

Pour le second cas, mettre le liquide à l'extérieur des fibres conduit à des « suspensions ». Les pâtes de pâtisserie en sont un exemple, tout comme la crème anglaise, où des agrégats de protéines sont dispersés dans une solution aqueuse (le lait).

Dans la construction du matériau, on peut régler la quantité de liquide, afin que l'ensemble ait ou non la possibilité de s'écouler ou de conserver une forme initiale. Évidemment, une suspension fluera toujours, mais on peut la disperser dans un liquide visqueux, voire la faire gélifier.

Un liquide, des fibres et une gélification

On entrevoit donc un procédé possible : on part d'un liquide, on disperse des fibres, on dissout un composé dont on provoque la gélification. Selon le composé, celle-ci est effectuée par chauffage, comme pour les protéines d'un blanc d'œuf, ou par refroidissement, par exemple à partir de gélatine dissoute dans le liquide, ou par d'autres moyens comme pour le caillage du lait, lors de la confection d'un fromage.

Les possibilités sont innombrables, d'autant que l'on peut structurer nos aliments à toutes les échelles : il est commode de retenir l'échelle macroscopique (le boulanger fait parfois des tresses pour les brioches), le niveau microscopique (les dimensions de l'ordre du dixième ou du centième de millimètre), les dimensions nanoscopiques, environ cent fois inférieures, et, enfin, les dimensions moléculaires (à cette échelle, la chimie supramoléculaire a appris à faire des nœuds, des tresses, etc.). Pour chaque échelle, le raisonnement précédent peut être tenu, de sorte que la combinatoire ouvre des champs culinaires immenses.

Quels ingrédients employer ? En cuisine, pour les liquides, on dispose de matière grasse à l'état liquide (les huiles) et des solutions aqueuses – vin, thé, café, jus de fruits, bouillons. Pour les fibres, les composés de base sont évidemment les protéines et les polysaccharides. D'ailleurs, la cellulose se présente naturellement sous la forme de fibres, inertes chimiquement et sans goût, mais ces dernières sont essentielles puisqu'elles assurent la structure des tissus végétaux, participant aux parois qui cimentent les cellules de ces tissus. Pour les tissus animaux, ce sont les protéines qui, dans le tissu collagénique, assurent des fonctions tout à fait parallèles, jointoyant cette fois les fibres musculaires.

On a ainsi l'embarras du choix pour réaliser des aliments à consistance fibreuse. N'hésitez pas à participer au concours ! ■



Hervé THIS, physicochimiste, est directeur du Centre international de gastronomie moléculaire AgroParisTech-Inra et directeur scientifique de la fondation Science & culture alimentaire (Académie des sciences).



Retrouvez la rubrique Science & gastronomie sur www.pourlascience.fr

■ GÉOLOGIE

Dictionnaire illustré de géologie

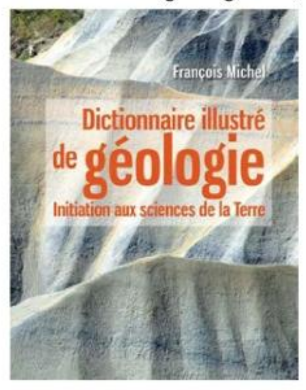
François Michel

Belin, 2016
(302 pages, 25 euros).

Qu'est-ce qu'un laccolite, une bétoire, un tepuy, un clap, un lahar, un drumlin, une goniatite ? Le vocabulaire de la géologie fourmille de termes qui ne sont pas nécessairement connus du commun des mortels, que leur origine soit savante, avec des termes forgés à partir de racines grecques ou latines, ou plus populaires, lorsque les mots sont tirés de dialectes régionaux ou de langues étrangères. Quoi qu'il en soit, le débutant peut être décontenancé par cette terminologie, et une initiation aux sciences de la Terre, pour reprendre le sous-titre de ce livre, passe par une explication des termes utilisés par ces disciplines – d'où l'importance de disposer d'un dictionnaire.

Celui que nous propose François Michel est incontestablement utile, avec ses quelque 750 entrées judicieusement choisies, qui couvrent bien le domaine de la géologie au sens large (même si certaines définitions paléontologiques sont parfois un peu vieillottes).

Le lecteur appréciera entre autres l'explication de nombreux termes issus de langues régionales,



souvent assez pittoresques, utilisés notamment en géomorphologie.

Certes, ce n'est ni le premier ni le seul dictionnaire de géologie qui soit proposé au public, mais il se distingue de ses prédécesseurs par l'abondance et la qualité de son illustration. Les diagrammes et schémas expliquant des structures et phénomènes géologiques sont une constante des dictionnaires de sciences de la Terre, mais ici ils sont éclipsés par les superbes photos en couleurs, choisies à la fois pour leur esthétique et leur caractère pédagogique, qui ornent chaque page du livre, démontrant s'il en était besoin que la géologie peut être remarquablement spectaculaire. Provenant de nombreuses régions du monde, elles illustrent certes à merveille les phénomènes naturels expliqués dans le dictionnaire, mais elles sont aussi une invitation à simplement feuilleter le livre et se laisser entraîner dans une flânerie scientifique, comme le conseille l'auteur. Quelle agréable façon de découvrir la géologie...

Eric Buffetaut
CNRS-École normale supérieure, Paris

■ SCIENCE ET SOCIÉTÉ

L'Impossible Dialogue Sciences et religions

Yves Gingras

PUF, 2016
(422 pages, 21 euros).

C'est un ouvrage à la fois documenté et actuel que nous livre l'auteur, un sociologue et historien des sciences de l'université du Québec à Montréal. Parfois touffu – mais plein de faits précis – et au titre en fait assez peu explicite, l'ouvrage éclaire un phénomène qui n'est plus mineur : le retour depuis les années 1990 d'un



prétendu dialogue, fort artificiel, entre science et religion – deux domaines qui avaient eu tendance à s'éloigner de plus en plus depuis les années 1920, comme le souligne à raison l'auteur.

Depuis une trentaine d'années donc, se développe une littérature scientifique visant à réhabiliter l'idée d'un dialogue entre science et religion, et à montrer que ces deux entités ont été moins en conflit qu'on ne le croit.

Cette littérature académique émane de scientifiques croyants de renom (historiens, philosophes, parfois physiciens tel le prix Nobel Charles Townes), publiant dans des presses universitaires prestigieuses (Oxford, Harvard, Chicago, Yale). L'un des principaux promoteurs de ce « marché », dans un univers de la recherche subissant les affres des restrictions budgétaires et de la compétition mondialisée, est la fondation américaine Templeton, créée en 1987 par le financier et philanthrope John Templeton pour promouvoir le progrès de la spiritualité ; elle finance des prix et des programmes de recherche avec des montants notables.

Fidèle à sa conception d'une sociologie des sciences non relativiste, l'auteur montre comment cette montée du religieux s'accommode bien d'une forme de relativisme culturel, « remettant en question les méthodes et résultats de la science au nom de savoirs locaux et de spiritualités particulières à certains groupes sociaux ». Méthode et avancement de la science que ces courants religieux ou cultuels peuvent effectivement contrecarrer : le dernier chapitre montre comment, en Amérique du Nord, les tribunaux ont donné raison à des peuples autochtones qui souhaitaient récupérer, pour les enterrer, « leurs » squelettes datant de plus de dix mille ans – jugement rendu contre des instituts de recherche et des anthropologues qui devaient étudier ces squelettes.

Cet ouvrage renouvelle le genre dans une épistémologie française trop centrée sur la dénonciation militante d'un « créationnisme » et la promotion d'une « science laïque », un concept franco-français.

Alexandre Moatti
Université Paris-Diderot

■ MATHÉMATIQUES

Le Commencement de l'infini

David Deutsch

Cassini, 2016
(518 pages, 24 euros).

C'est un livre à emporter sur une île déserte, une ode au progrès et une formidable exégèse des théories scientifiques qui expliquent le monde. L'auteur nous indique comment se façonnent, d'une part les avancées de la science à travers des erreurs profitables, d'autre part les errements récurrents à la vie dure. C'est là une originalité, car rares sont les ouvrages qui signalent les erreurs et les théories dépassées.

La question métaphysique qu'il évoque est : comment

savons-nous ce que nous savons ? La réponse n'est pas dans une philosophie vague, mais dans des théories scientifiques qui vont au-delà des cas qu'elles expliquent. Telle est l'évolution de la pensée : au début des théories quantiques, la pratique était de calculer sans se poser trop de questions, pratique encore courante mais qui ne satisfait pas notre auteur, lequel veut dépasser les automatismes calculatoires par des théories fantastiques comme le multivers, à la limite de la science-fiction.

« Mon crayon et moi sommes bien plus intelligents que moi », affirmait Einstein, et les capacités de l'homme sont infinies, ce qui justifie le titre. La recherche est sans fin, comme dans le *Mont Analogue* de René Daumal, qui dépeint une montagne que l'on peut gravir, mais dont le sommet est inaccessible. Nous serons toujours au commencement de l'infini.

L'auteur proclame à raison que si nous survivons dans des conditions aussi difficiles que la jungle équatoriale ou l'Arctique, c'est parce que nous avons été à l'encontre de la Nature. Il souligne que dès qu'une chose est faisable, nous la faisons et l'exploitons.

Dégustez ce livre à petites gorgées, car il est sans concession. Accordez-vous quelques respirations, car chaque page apporte une vision enrichissante et imprévue.



Philippe Boulanger

■ **HISTOIRE DES SCIENCES**

Le Mystère Pontecorvo

Frank Close

Flammarion, 2016
(440 pages, 25 euros).



En 1992, Bruno Pontecorvo porta sur lui-même ce jugement lapidaire : « J'étais un crétin. » Il ne faisait pas le bilan de son œuvre de physicien, mais de la foi communiste qui l'avait animé durant de nombreuses années. Pontecorvo ? Vous connaissez ? Il s'agissait de l'un des brillants représentants de l'école italienne de physique fondée par Enrico Fermi pendant les années pionnières de la physique quantique. Or Pontecorvo a eu une vie étonnante.

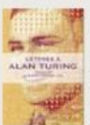
Ses contributions à la physique nucléaire sont de premier plan. En 1947, il eut l'idée qu'une « force faible » est à l'origine de phénomènes variés de physique atomique. En 1957, il prédit l'oscillation des neutrinos. Mais son idée la plus célèbre reste l'existence de plusieurs variétés de neutrinos.

Menacé par l'antisémitisme, il quitta l'Italie en 1936. Il s'installa à Paris, rejoignant le laboratoire des Joliot-Curie. Havre provisoire : au printemps 1940, il eut la chance de recevoir une offre d'emploi aux États-Unis. En plein exode, il put s'embarquer avec femme et enfant. En 1943, il rejoignit Montréal où il collabora sept ans au projet secret de physique nucléaire des Alliés. Recruté par la Grande-Bretagne, il s'y installa en 1949.

Jusque-là, les tribulations de Pontecorvo s'apparentent à celles d'un être pris dans les bouleversements provoqués par le fascisme et la guerre, mais un être d'exception que des physiciens de tous pays sont prêts à accueillir. L'affaire changea de nature en 1950, lorsqu'il disparut avec toute sa famille. On n'entendit plus parler de lui en Occident jusqu'à ce qu'il fasse, en 1955, une réapparition publique en URSS. Dans sa jeunesse, il avait manifesté ses sympathies communistes. Ensuite, il prétendit n'avoir plus d'intérêt pour la politique. Son départ précipité vers l'URSS, à une époque où d'autres physiciens occidentaux étaient accusés d'espionnage, était-il dû à la crainte d'être à son tour démasqué comme espion ? En tout cas, il le paya cher : moins bonnes conditions de travail, impossibilité de voyager. C'est interviewé par un journal anglais après la dislocation de l'URSS qu'il déclara avoir cru au communisme comme un crétin.

Didier Nordon





Lettres à Alan Turing

J.-M. Lévy-Leblond (dir.)

Thierry Marchaisse, 2016
(242 pages, 17,50 euros).

L'importance aujourd'hui reconnue à la pensée de Turing (1912-1954) et la diversité de ses centres d'intérêt se manifestent par la variété des auteurs qui se sont livrés à l'exercice que leur a proposé l'éditeur : écrire une lettre à Turing. Ces 23 lettres, de 5 à 15 pages, forment un recueil inégal, mais c'est la loi du genre. Les auteurs sont cinéastes, metteurs en scène, biologistes, philosophes, physiciens, logiciens – et aussi informaticiens, bien entendu. Notre chroniqueur Jean-Paul Delahaye, par exemple, raconte son étonnement lorsqu'il a lu pour la première fois la description d'une machine de Turing.



Artica, œuvre 1

Jean Malaurie

CNRS Éditions, 2016
(456 pages, 59 euros).

L'ethnogéographe et physicien Jean Malaurie a écrit le classique *Les Rois de Thulé*. Soutenu par la fondation Prince Albert II de Monaco, il entreprend de publier son œuvre scientifique en quatre volumes. Voici le premier. Largement consacré à la géomorphologie du Groenland et du massif du Hoggar, il est enrichi d'incursions en botanique, en généalogie… et de moult photographies. Certes, la lecture est technique, mais le grand écrivain qu'est Jean Malaurie en fait un régal.



Minéraux

Jean-Claude Boulliard

CNRS Éditions, 2016
(608 pages, 49 euros).

Une première moitié de culture minéralogique de haut niveau, mais pour non-initiés ; une autre moitié pour présenter, notamment par de belles photographies, 280 espèces minérales importantes. Cet ouvrage magnifiquement écrit et illustré vaut son pesant d'or… mais aussi d'opale, de curite, d'andorite, de magnésite, de titanite, de tourmaline, de pyroxènes, de cavansite, de feldspaths, de lazurite, de lignite, de whewellite !

COMIQUE ET SÉRIEUX

Écouter avec un large sourire le deuxième mouvement de la huitième symphonie de Beethoven est un raffinement réservé au mélomane capable de repérer une facétie dans le fait que l'orchestre bat la mesure avec une régularité de métronome. Beethoven se moque amicalement de Maelzel, qui venait d'inventer cet instrument.



Rire lorsque Pascal trouve une ressemblance dans la manière d'écrire d'Épictète, de Montaigne et de Salomon de Tultie (Pensée 745, édition Lafuma, Seuil, 1963) est une preuve d'érudition. Salomon de Tultie n'est pas inconnu au bataillon : son nom est l'anagramme de Louis de Montalte, et Louis de Montalte est le pseudonyme sous lequel Pascal a publié *Les Provinciales* !

Comme ceux-là, beaucoup de traits d'humour tombent à plat si on ne connaît pas le contexte. Le sérieux résiste mieux au temps. Du coup, les personnages passés paraissent plus austères qu'ils n'étaient, leurs plaisanteries ayant cessé d'être comprises.

En plus, le comique, en tant qu'opposé du sérieux, souffre de ce que le sérieux sert aussi à désigner la bonne qualité (« un travail sérieux »). D'où une assimilation implicite du comique à une qualité médiocre. Rares sont les comiques ayant le statut de gloires nationales comme Rabelais ou Molière. Quant aux auteurs sérieux, ils perdraient du prestige si nous nous souvenions qu'ils ont ri. Que des auteurs comiques fassent des blagues est dans l'ordre. Mais que des auteurs sérieux en fassent, ce n'est pas sérieux ! Si bien que, même quand elles sont encore compréhensibles, nous n'en parlons guère. Il est vrai que le poème où Mallarmé raconte qu'une élégie le fait facilement pleurer – pourvu qu'il fende des oignons ! – n'ajoute rien à sa gloire. En revanche, on a tort de ne se souvenir de Boileau que pour ses sentencieuses *Satires* et son laborieux *Art poétique*, alors que sa parodie du *Cid*, elle, est alerte et drôle.

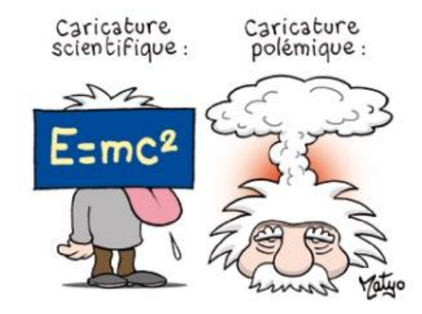
Heureuse exception : la photo d'Einstein tirant la langue est souvent reproduite. Profitons-en pour retenir la leçon qu'elle donne. Être un farceur n'empêche pas d'être un grand penseur.

CARICATURISTE ET SCIENTIFIQUE

Un caricaturiste doit repérer l'essentiel, et s'y tenir. Il a l'œil. En quelques coups de crayon, il dessine les traits permettant de reconnaître aussitôt telle ou telle célébrité. Fin, il discerne quels détails la caractérisent, et ne s'encombre pas des autres.

On a tort de considérer son art avec condescendance. S'exclamer : « Ce que vous dites là est caricatural ! » ne devrait pas être un reproche, mais un compliment : « Vous grossissez le trait. Grâce à cela, nous sommes obligés de voir quelque aspect des choses que nous n'avions pas su voir, ou préférions nous dissimuler. »

La démarche du caricaturiste en rappelle une autre. Un scientifique doit repérer l'essentiel, et s'y tenir. En quelques équations, il synthétise les éléments caractéristiques de tel ou tel phénomène. Il ne s'encombre d'aucun détail superflu. Grâce à cela, il perçoit des aspects du phénomène qui échappent au regard ordinaire.



Que conclure de ce rapprochement ? Ce sera au choix, selon les convictions de chacun : 1) Le caricaturiste est aussi pénétrant que le scientifique, ou 2) Le scientifique caricature la réalité...

LIEU COMMUN ET BIEN PUBLIC

Lorsqu'un milliardaire sort de son palace et utilise un bien public (une route, par exemple), nul n'a l'impression que cela l'appauvrit. Un penseur n'a pas cette chance. Si riche soit sa pensée, chaque ligne qu'il écrit ne peut être d'une nouveauté radicale. Pourtant, des lecteurs se trouveront pour lui en faire grief, et lui reprocher son incapacité à éviter les lieux communs.

L'expression « lieu commun » est dévalorisante. Comme si ce qui est commun à tous était, de ce fait, dépourvu de valeur ! On devrait user d'une expression non péjorative : « bien public ». En citant une idée



connue, un penseur ne ferait qu'utiliser un bien public. Son statut ne serait pas plus dégradé que celui d'un milliardaire prenant la route.

Mais il se peut que l'obsession des penseurs d'être le premier, le seul, l'unique, soit plus vive que l'obsession des milliardaires d'être le plus riche. En ce cas, « bien public » subira, parmi les penseurs, la même dépréciation de sens que « lieu commun », et la substitution que je propose aura été vaine. Voire néfaste, si ce discrédit s'étend à tous les biens publics dont une société a besoin. ■

Imprimé en France – Maury Imprimeur S.A. Malesherbes – Dépôt légal 5636 – Novembre 2016 – N° d'édition M0770469-01 – Commission paritaire n° 0917 K 82079 –
Distribution : Presstalis – ISSN 0 153-4092 – N° d'imprimeur 212 184 – Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé.

ENTREPRISES, COLLECTIVITÉS, FINANCEZ VOS BESOINS DE RECHERCHE,

DANS LES DOMAINES DES PROCÉDÉS TECHNOLOGIQUES, DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT ET DE LA VIE, DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

Dans le cadre d'un partenariat entre un étudiant, son laboratoire d'accueil et vous, l'ADEME vous aide à produire des connaissances nouvelles et renforce les capacités humaines de votre R&D en finançant un doctorant pendant 3 ans !

ENSEMBLE POUR CONSTRUIRE UN MONDE PLUS DURABLE

www.ademe.fr/theses



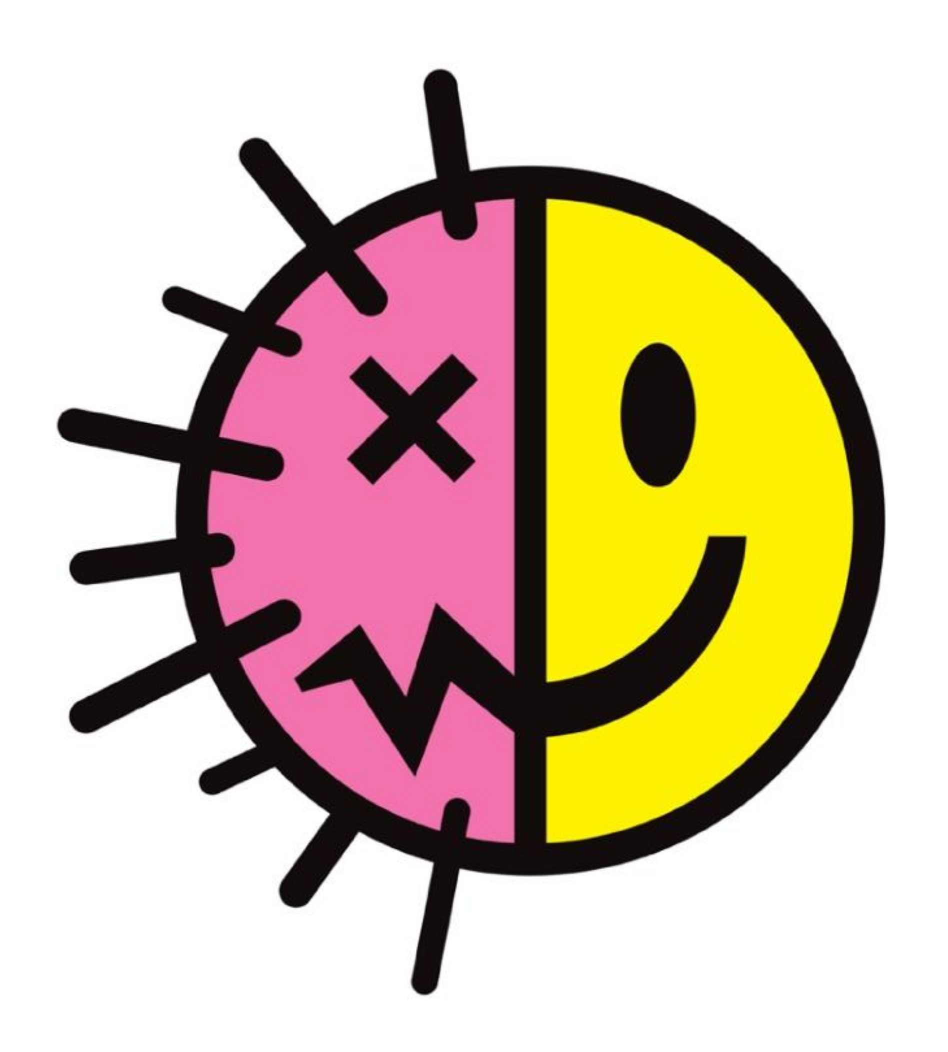




CONCEPTION & RÉALISATION GRAPHIQUE : OLFA NEMSI

#Cviral

80 ans Palais



Du microbe au fou rire, tout s'attrape

VIRAL

Exposition > 18.10.16 > 27.08.17

Ⓜ Champs-Élysées Clemenceau Ⓜ Franklin Roosevelt

EN CO-PRODUCTION AVEC

PAVILHÃO DO CONHECIMENTO CIÊNCIA VIVA

HEUREKA

EN PARTENARIAT AVEC

